VADEMECUM DE BOLI INFECȚIOASE

FLORIN CĂRUNTU • VERONICA CĂRUNTU

EDITURA MEDICALĂ

FLORIN D. CĂRUNTU

Conferenţiar la Clinica a II-a de boli infecţioase din Institutul de Medicină şi Farmacie. Medic primar şef de secţie la Spitalul clinic de boli infecţioase Colentina, Bucureşti.

VERONICA O. CĂRUNTU

Şef de lucrări la Clinica I de boli infecţioase din Institutul de Medicină şi Farmacie. Medic primar la Spitalul clinic de boli infecţioase Colentina, Bucureşti.

VADEMECUM DE BOLI INFECŢIOASE

EDITURA MEDICALĂ — BUCUREŞTI, 1979

PREFAȚĂ

Patologia infecțioasă are implicații în toate specialitățile. Progresele continue care se fac duc la necesitatea informării medicilor asupra variatelor probleme practice actuale din acest domeniu.

Lucrarea de față intenționează să fie un ghid tehnic condensat care să poată fi consultat de clinicieni de diverse profiluri, pentru fundamentarea științifică și aplicarea practică a metodelor actuale de diagnostic, terapie și de profilaxie în bolile infecțioase. Lucrarea nu încearcă să se substituie altor publicații din diferite domenii medicale, ci doar să prezinte punctul de vedere actual al specialistului în boli infecțioase, în aceste probleme.

Unele detalii privitoare la investigațiile de laborator — din punctul de vedere al indicațiilor, al recoltărilor, al tehnicilor de urgență și al interpretării rezultatelor — sînt date în scopul creșterii eficienței colaborării dintre clinicieni și medicii de laborator clinic, condiție indispensabilă pentru alegerea atitudinilor optime.

Partea generală tratează cîteva probleme practice de utilizare curentă care au aspecte mai dificile.

Partea specială cuprinde diversele boli infecțioase, grupate, în primul rînd, pe criterii clinice, în funcție de care sînt inițiate ulterior investigațiile necesare pentru precizarea etiologiei, alegerea terapiei și controlul efectelor acesteia.

Pentru ușurarea informării, fiecare capitol care cuprinde un grup mare de boli a fost astfel structurat, încît să poată fi consultat independent, cu un minimum de trimiteri la noțiunile, clasificările, terminologia și la tabelele din alte capitole.

Glosarul include definiții și tabele generale privind unele probleme pentru care, din economie de spațiu, nu s-au inserat capitole speciale separate.

Bibliografia indicată este selectată din lucrările cele mai reprezentative din ultimii 7—8 ani.

Aducem mulțumirile noastre colectivului cu care colaborăm de mulți ani, în cadrul căruia am adoptat cele mai multe conduite practice expuse. De asemenea, mulțumim numeroaselor serii de medici cursanți, veniți pentru specializare sau perfecționare, al căror interes pentru patologia infecțioasă a fost unul dintre principalii stimuli în realizarea acestui volum.

Autorii

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

1

METODOLOGIA GENERALĂ A DIAGNOSTICULUI, TERAPIEI ŞI PROFILAXIEI BOLILOR INFECŢIOASE

În infecţii, boli deseori cu evoluţie acută, cu agravare imprevizibilă şi cu potenţial de transmitere la alte persoane, diagnosticul, terapia şi măsurile de profilaxie sînt elemente intricate ale unui proces medical unic, care se aplică treptat, pe măsură ce diagnosticul se conturează tot mai bine.

Diagnosticul se face pe baza unor investigaţii complexe: epidemiologice, clinice, paraclinice şi de laborator, nespecifice şi specifice. Metodologic, dar deseori nu şi cronologic, procesul diagnosticului se desfăşoară în mai multe etape (tabelul 1. I.). În cazul infecţiilor specifice, monoetiologice, etapele diagnosticului se contopesc, acesta rezultînd rapid (de exemplu: rujeolă, varicelă, tetanos, rabie, zona etc.).

Diagnosticul de boală este prima etapă. Prin anamneză şi examen clinic — complet şi apoi „ţintit" — se determină aparatele sau sistemele şi funcţiile lor afectate de infecţie, exclusiv sau preponderent, precum şi bolile de fond sau asociate.

Această primă evaluare clinică a bolnavului permite depistarea *simptomelor* şi *semnelor*, încadrarea lor în *sindroame* şi *definirea generală a bolii infecţioase*. Astfel, se pune un prim diagnostic de tipul: infecţie a căilor respiratorii superioare sau inferioare, enterită, rectocolită, hepatită, infecţie urinară, meningită, encefalită, infecţie a ţesuturilor moi, a oaselor, a articulaţiilor, boală eruptivă, infecţie sistemică, boală febrilă acută sau prelungită nediferenţiată etc.

Totodată, se stabileşte *terenul* pe care s-a instalat infecţia.

Diagnosticul general de boală permite alegerea „ţintită" a celor mai potrivite investigaţii paraclinice şi de laborator, nespecifice şi specifice, precum şi recoltarea produselor patologice indicate, înainte de aplicarea unei terapii etiologice.

Acum se decide, la nevoie, aplicarea de urgenţă a metodelor terapeutice *nespecifice* adresate diverselor dezechilibre ce pot ameninţa imediat viaţa bolnavului: şocul, deshidratarea, insuficienţa respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, convulsiile etc.

Tot pe diagnosticul de boală se bazează şi o primă alegere a *măsurilor antiepidemice* de aplicare imediată: tipul izolării şi dezinfecţia (după căile de transmitere), declararea suspiciu-

nilor în bolile din grupa A, în scopul luării măsurilor în focar, deparazitarea.

Diagnosticul etiologic prezumtiv este etapa metodologică care se desfășoară în continuarea celei precedente. Ea se bazează pe informațiile culese în etapa anterioară, completate, după caz, cu examenul radiologic pulmonar și cu unele investigații rapide de laborator efectuate pe produsele patologice cele mai semnificative în cazul respectiv.

În această etapă se urmărește *diferențierea rapidă prezumtivă a infecțiilor care pot beneficia de terapie etiologică* (infecțiile produse de bacterii și de toxinele lor, malaria etc.) *de cele care beneficiază numai de terapie nespecifică* (în special infecțiile virale). Leucograma, examenul citologic și bacterioscopic al diverselor produse patologice (L.C.R., urină, spută, puroi, materii fecale etc.) sînt principalele investigații care — la nevoie — trebuie făcute urgent, chiar de către clinician.

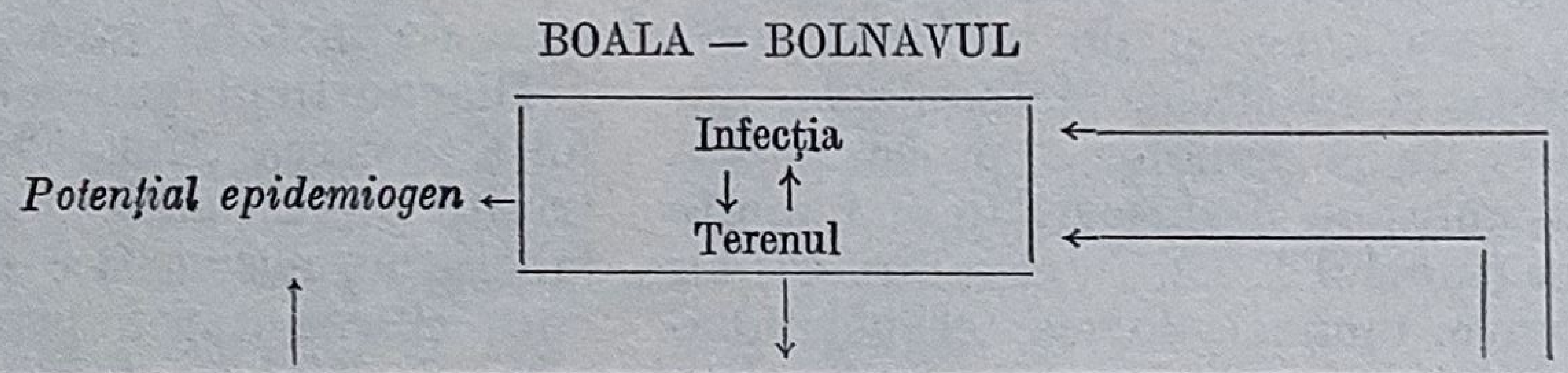
Această etapă, foarte importantă, permite selectarea și ierarhizarea generală a *terapiei antiinfecțioase* specifice și nespecifice. Acum se hotărăște oportunitatea antibioticoterapiei, oportunitatea imunoterapiei sau imunoprofilaxiei pasive sau active sau se face o selectare inițială a celor mai potrivite medicamente antibacteriene.

Tot acum se aleg *măsurile igienico-dietetice*, cele de *asanare locală a focarelor infecțioase* (puncții, antibioticoterapie locală, drenaj chirurgical) și terapia ajutătoare *patogenică* (de rehidratare, anticoagulantă, cardiotonică, diuretică, antiinflamatorie etc.) și *simptomatică*.

Pe baza concluziilor provizorii ale acestei etape se reconsideră și se completează sau se readaptează corespun-

Tabelul 1.I

Metodologia generală a diagnosticului, terapiei și profilaxiei bolilor infecțioase



Etapele, obiectivele și ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
I. *Foarte rapid* — *Diagnosticul general de boală infecțioasă:* angină, pneumonie, meningită, hepatită, infecție acută nediferențiată, infecție sistemică etc.	*Izolare după tipul infecției:* respirator, digestiv, de contact, strictă în bolile carantinare *Deparazitare* (ectoparaziți)	*Investigații clinice* (anamneză, examen obiectiv complet) pentru: *Depistarea manifestărilor infecțioase:* — sindromul infecțios general: febră, frison etc. — inflamația locală: durere, roșeață, tumefacție etc.	*Terapia de urgență nespecifică a dezechilibrelor funcționale:* șocul, coma, convulsiile, edemul cerebral, insuficiența respiratorie, cardiacă, renală, hepatică, deshidratarea etc.

(Continuare) *Tabelul 1.I.*

Etapele, obiectivele şi ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
— *Diagnosticul etiologic în bolile monoetiologice:* scarlatină, rujeolă, varicelă, tetanos etc. — *Diagnosticul bolilor de fond sau asociate* (orientativ) — *Evaluarea globală a bolnavului*	*Declarare la Centrul sanitar antiepidemic:* — nominal, în 24 de ore (fişa A), a suspiciunilor (bolilor) din grupa A — telefonic, imediat, a bolilor carantinare şi a bolilor din grupa B apărute în colectivităţi	— alte manifestări organice directe ale infecţiei: erupţii, angine, adenopatii, splenomegalie, condensare pulmonară, sindrom urinar, meningian etc. — manifestări indirecte locale ale infecţiei: compresii pe organele vecine, obstrucţii etc. *Depistarea bolilor de fond asociate:* insuficienţă renală, ciroză, diabet, cancer, imunodeprimări etc. *Ancheta epidemiologică* *Recoltarea de produse patologice* pentru examene microbiologice, hematologice, citologice, biochimice	
II. *Rapid* — *Diagnosticul etiologic general prezumtiv:* infecţie bacteriană sau nebacteriană — *Diagnosticul etiologic cert în cazul agenţilor cu morfologie caracteristică:* meningococi, gonococi, pneumococi, streptococi, stafilococi, bacil Koch etc. — *Adîncirea diagnosticului bolilor de fond asociate şi al complicaţiilor* — *Reevaluarea globală a bolnavului*	*Readaptarea şi completarea măsurilor antiepidemice:* dezinfecţie, sterilizare, chimioprofilaxie, imunoprofilaxie	*Ivestigaţii de laborator rapide, orientative pentru evidenţierea:* — agenţilor infecţioşi sau a antigenelor lor: examenul microscopic al produselor patologice (bacterii, paraziţii malariei), contraimunelectroforeza (L.C.R.) — ripostei celulare a organismului gazdă: leucograma, examenul citologic al L.C.R., exsudate, puroi, spută etc. — tulburărilor funcţionale, complicaţiilor, bolilor de fond/asociate: examenul sumar de urină, glucoza, ureea, creatinina, protrombina, gazele şi ionii în sînge *Examen radiologic pulmonar*	*Selectarea şi începerea terapiei* — *etiologice:* oportunitatea şi alegerea antibioticelor, a imunoterapiei (pasivă/activă, specifică / nespecifică), a asanării locale a focarului infecţios (medical, chirurgical) — *nespecifice:* măsuri igieno-dietetice, terapie patogenică (antiinflamatoare, anticoagulantă, cardiotonică, diuretică, rehidratare etc.), simptomatică (analgetică, antispastică, sedativă etc.).

(Continuare) *Tabelul 1.I.*

Etapele, obiectivele şi ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
III. *Rapid*, în infecţiile bacteriene. *Lent sau foarte lent*, în infecţiile nebacteriene — *Diagnosticul etiologic definitiv al infecţiei* — *Diferenţierea de bolile neinfecţioase:* neoplasme, hemopatii, limfoame maligne, boli de ţesut conjunctiv, granulomatoze, boli periodice etc.	*Ultima readaptare a măsurilor antiepidemice citate* *Sterilizarea purtătorilor* *Fişa B*, *de scoatere din evidenţă a bolilor din grupa A* *Declararea numerică*, *lunar*, *a bolilor din grupa B*	*Investigaţii detaliate de laborator pentru evidenţierea şi studierea agenţilor etiologici:* — microbiologice: culturi pe medii, ouă embrionate, culturi celulare, inoculări la animale, antibiogramă, identificare, microscopie electronică — imunologice: contraimunelectroforeză, electroforeză, imunofluorescenţă, teste radioimune şi imunoenzimatice *Investigaţii pentru evidenţierea ripostei imunologice:* imunitate umorală (serologie, testele cutanate de neutralizare) şi cea mediată celular (IDR de tip întîrziat, transformare blastică a limfocitelor etc.). *Investigaţii pentru evidenţierea efectelor funcţionale sau lezionale ale infecţiei:* explorări biochimice (transaminaze, amilaze, fosfataze etc.), radiologice, endoscopice, teste funcţionale etc. *Investigaţii de specialitate pentru diferenţierea de bolile neinfecţioase:* paraclinice (scintigrafii, limfografii, angiografii, endoscopii etc.), hematologice, histologice, imunologice (celule L.E., autoanticorpi, dozare de complement, factor reumatoid etc.), biochimice, teste de provocare, terapie probă, laparotomie exploratoare etc.	*Corectarea şi completarea terapiei etiologice iniţiale* *Completarea terapiei nespecifice:* a tulburărilor funcţionale şi organice, a complicaţiilor, bolilor de fond/asociate *Profilaxia şi terapia urmărilor şi sechelelor bolii, măsuri de recuperare*

zător măsurile antiepidemice hotărîte inițial.

Ultima etapă este aceea a **diagnosticului etiologic definitiv.**

În infecțiile bacteriene, această etapă poate fi parcursă de obicei rapid, în cîteva zile, cînd se obțin rezultatele culturilor din diferitele produse patologice trimise la laborator. Aceste rezultate pot contribui hotărîtor la eventuala restructurare a terapiei antiinfecțioase aplicate inițial prin adaptarea ei la sensibilitatea agentului etiologic, acum bine cunoscut. Serologia are un rol mai mic în ghidarea terapiei și profilaxiei, datorită valorii sale de obicei doar orientative și a tardivității obținerii rezultatelor.

În infecțiile produse de virusuri, rickettsii, leptospire, micoplasme, fungi și de unii paraziți, diagnosticul definitiv poate întîrzia mult, bazîndu-se în mai mare măsură pe serologie, care furnizează rezultatele lent, fiind nevoie de cel puțin două seruri, recoltate la un interval de 10—14 zile. În aceste infecții, culturile se utilizează rareori, în laboratoare specializate, fiind necesar un timp îndelungat pînă la obținerea rezultatelor. Din acest motiv culturile sînt de obicei folosite doar în cazuri speciale, în studii epidemiologice sau în cercetări științifice.

După precizarea etiologiei se reconsideră declararea bolilor din grupa A și B și, la sfîrșitul lor, se întocmesc formularele de scoatere din evidență.

Variate *boli neinfecțioase* care prezintă infecții secundare repetate sau stări febrile nediferențiate (acute sau, mai ales, prelungite), ictere (de obicei prelungite sau recidivante), adenopatii, poliartralgii sau poliartrite sau/și alte determinări organice sau funcționale nu pot fi diferențiate rapid, prin explorările curente (nespecifice, microbiologice și serologice), de bolile infecțioase primare.

Diagnosticul pozitiv și diferențial este aici complicat și lent, el trebuind să facă uz de explorări foarte variate, posibile doar în centrele spitalicești cu diverși specialiști și bine dotate tehnic.

Pentru elucidarea acestor cazuri sînt indispensabile investigații speciale de laborator: hematologice, citologice, histologice, imunologice, biochimice etc.

Deseori sînt absolut necesare și diverse explorări paraclinice, dificile, cu o aparatură specială, costisitoare, uneori potențial riscante: examene radiologice (urografii, colangiografii, pneumo- sau retropneumoperitoneu, limfografii, angiografii); examene endoscopice (rectoscopii, bronhoscopii); scintigrafii, ecografii, tomografii computerizate, electroencefalografii, termografii, explorări funcționale etc. Folosirea acestor metode complicate trebuie făcută după evaluarea în prealabil a indicațiilor, randamentului lor prezumtiv în cazul în speță și a neajunsurilor lor.

În cazurile nerezolvate se recurge, cu multă prudență, la terapie de probă antiinfecțioasă, antiinflamatoare, cu citostatice și, uneori, la laparotomie exploratoare, cu prelevări din diverse organe pentru examene microbiologice și histologice.

Legislația antiepidemică în vigoare în țara noastră impune declararea bolilor infecțioase în mod diferențiat (Ministerul Sănătății — Profilaxia și combaterea bolilor transmisibile. Norme și instrucțiuni, 1961), după cum urmează:

Bolile din grupa A se declară individual și nominal, pe fișă specială A de declarare a bolilor transmisibile, Centrelor sanitaro-antiepidemice, în 24 de ore de la suspectarea sau confir-

marea lor. La externarea bolnavului se completează fișa B, de scoatere din evidență. *Bolile carantinare* — holera, variola, pesta, febra galbenă — ca și tifosul exantematic și febra recurentă sînt supuse și unor reglementări internaționale. Ele se declară telefonic, în prima oră de la suspectare sau confirmare.

Din grupa A fac parte următoarele boli infecțioase: antraxul, botulismul, bruceloza, difteria, dizenteria amibiană, dizenteria bacilară, encefalita epidemică, febra galbenă, febra Q, febra butonoasă, febra recurentă, febra tifoidă, febrele paratifoide, hepatitele virale acute, holera, leptospirozele, leishmanioza, lepra, malaria, meningita cerebrospinală epidemică, psitacoza (ornitoza), morva, pneumonia atipică, pesta, poliomielita, infecțiile produse de virusurile Coxsackie, Echo și adenovirusuri, scarlatina, sifilisul florid, tetanosul, tifosul exantematic, tifosul murin, tuberculoza, tularemia, turbarea, variola, varioloidul. Această listă poate fi modificată de Ministerul Sănătății după necesitățile antiepidemice.

Bolile din grupa B se raportează numeric, lunar, pe formulare speciale, cu excepția focarelor de boli transmisibile care apar în colectivități și care se raportează imediat, telefonic, cum este cazul toxiinfecțiilor alimentare, cînd depășesc 5 cazuri într-un focar sau cînd apar în colectivități.

Din grupa B fac parte următoarele boli infecțioase: anchilostomiaza, conjuctivita granulomatoasă, denga, febra papataci, gangrena gazoasă, gripa, helmintiazele, micozele pielii capului (favusul, microsporia, tricofiția), parotidita epidemică, rubeola, rujeola, toxiinfecțiile alimentare, trichinoza, tusea convulsivă, varicela.

2

ANTIBIOGRAMA

Metodă de laborator foarte larg utilizată pentru ghidarea tratamentelor antimicrobiene, antibiograma reprezintă, din punct de vedere practic, o armă cu două tăişuri, ale cărei posibilităţi şi limite trebuie bine cunoscute. Cu indicaţii de aplicare, tehnică şi interpretare corecte, ea constituie un factor hotărîtor în terapie. Deficienţele de tehnică şi de interpretare o transformă însă deseori, din păcate, într-un criteriu pseudoştiinţific, care poate determina o atitudine greşită terapeutică, uneori cu urmări foarte grave.

Din nefericire nu există încă o metodă standardizată fidelă, reproductibilă şi simplă, fiind folosită în general metoda difuzimetrică comună, care furnizează doar indicaţii aproximative de interpretare.

În orice caz, antibiograma — cu foarte numeroasele ei posibilităţi de eroare, deseori neobservabile decît de specialişti — trebuie să fie *subordonată evaluării generale a cazului respectiv, evaluare bazată pe criterii clinice, epidemiologice, de laborator şi de farmacologie a antibioticelor.* În practica medicală curentă, cu excepţia a foarte puţine cazuri speciale, ea constituie doar un indicator auxiliar, de care trebuie să se ţină seama numai în măsura în care concordă cu celelalte elemente ale raţionamentului global.

Pentru a putea folosi cît mai bine indicaţiile furnizate de antibiogramă, este indispensabilă reamintirea unor succinte date de *tehnică*, *indicaţii*, *interpretare şi posibilităţi curente de eroare* (aşa-numitele „capcane"). Aceste date interesează în măsură egală pe clinician şi bacteriolog.

2.1. METODOLOGIA ANTIBIOGRAMEI

2.1.1. ALEGEREA AGENTULUI BACTERIAN *(sau a produsului patologic pe care se va efectua antibiograma)*

Este prima etapă tehnică, de importanţă covîrşitoare.

Antibiograma trebuie efectuată doar pe tulpini bacteriene izolate din produse patologice semnificative, care să asigure certitudinea — sau cel puţin un grad cît mai mare de certitudine — asupra rolului real jucat în infecţia

respectivă. Astfel, bacteria va fi izolată de preferință din produse care în mod normal sînt sterile, cum ar fi sîngele, lichidul cefalorahidian, lichidul din diverse membrane seroase, sucul tisular obținut prin puncție. Agentul poate fi izolat și din colecții purulente diverse, pe cît posibil nedeschise anterior. Agenții izolați din cavități naturale care comunică cu exteriorul, din colecții deschise, de pe tegumente, din urină pot fi testați prin antibiogramă, păstrîndu-se însă rezervele necesare asupra semnificației patologice.

Nu se efectuează antibiograma decît pe *culturi pure*, culturile mixte furnizînd, de obicei, rezultate confuze, neinterpretabile. Antibiograma „primară" cu însămînțarea directă pe mediul de cultură a unui produs monomicrobian cu cel puțin 10^5 bacterii/ml (urină, sînge, L.C.R.) poate fi utilizată doar ca excepție, pentru o indicație orientativă urgentă. Din cauza erorilor pe care le poate induce, ea va fi doar o investigare preliminară, care trebuie completată ulterior cu testarea bacteriei izolate din produs.

Bacteriile anaerobe sînt greu de studiat prin antibiogramă. Rezultatele prezintă variații mari deoarece nu există tehnici standardizate. O situație asemănătoare o întîlnim și în cazul fungilor. Pentru *Mycobacterium tuberculosis* se folosesc tehnici speciale. Pentru sulfamide și cotrimoxazol trebuie folosite medii speciale.

2.1.2. TEHNICA DE EFECTUARE A ANTIBIOGRAMEI

Tehnicile au multe variante, dar ele se încadrează în general în două tipuri principale, fiecare cu avantaje și dezavantaje caracteristice.

2.1.2.1. ANTIBIOGRAMELE SEMICANTITATIVE

Antibiogramele semicantitative folosesc variante ale *tehnicii difuziunii radiare*. Ele se efectuează prin inocularea bacteriei de studiat pe suprafața unui mediu solid, după care se aplică deasupra antibioticele sub formă de discuri sau pulberi. Sensibilitatea bacteriei la un anumit antibiotic este apreciată, aproximativ, după raza zonei de inhibiție a creșterii din jurul discului respectiv.

Corelația directă, dar complexă, care există între diametrul zonei de inhibiție a creșterii și concentrația minimă inhibitoare (CMI) se poate face doar prin *curbe de concordanță* (de regresiune), care trebuie repetate pentru fiecare determinare cu un anumit antibiotic, deoarece reproductibilitatea nu poate fi realizată decît prin măsuri riguroase de standardizare, foarte greu de realizat în practică.

Vom descrie succint 3 variante tehnice, în ordinea crescîndă a preciziei informațiilor calitativ — semicantitative pe care le furnizează.

Antibiograma difuzimetrică comună (fig. 2.1.) se face prin tehnici nestandardizate, foarte variabile de la un laborator la altul. Variațiile bogăției inoculului, ale fazei de multiplicare a bacteriei, ale calității, pH și grosimii mediului, ale dimensiunii discului și concentrației antibioticului din el, ale timpului de incubare ș.a. sînt tot atîția factori care determină slaba reproductibilitate a rezultatelor, precum și slaba concordanță a rezultatelor cu concentrația minimă inhibitoare a bacteriei respective și cu eficiența terapeutică. Rezultatele, exprimate în mm ai razei de inhibiție, prin termenii de „sensibil", „intermediar", „rezistent" sau indicativele +,

++, +++, sînt arbitrare, mai mult calitative decît cantitative. Metoda aceasta, singura folosită actualmente pe scară largă, permite doar eliminarea antibioticelor complet inactive și, eventual, selecționarea antibioticelor extrem de active pe bacteria în cauză.

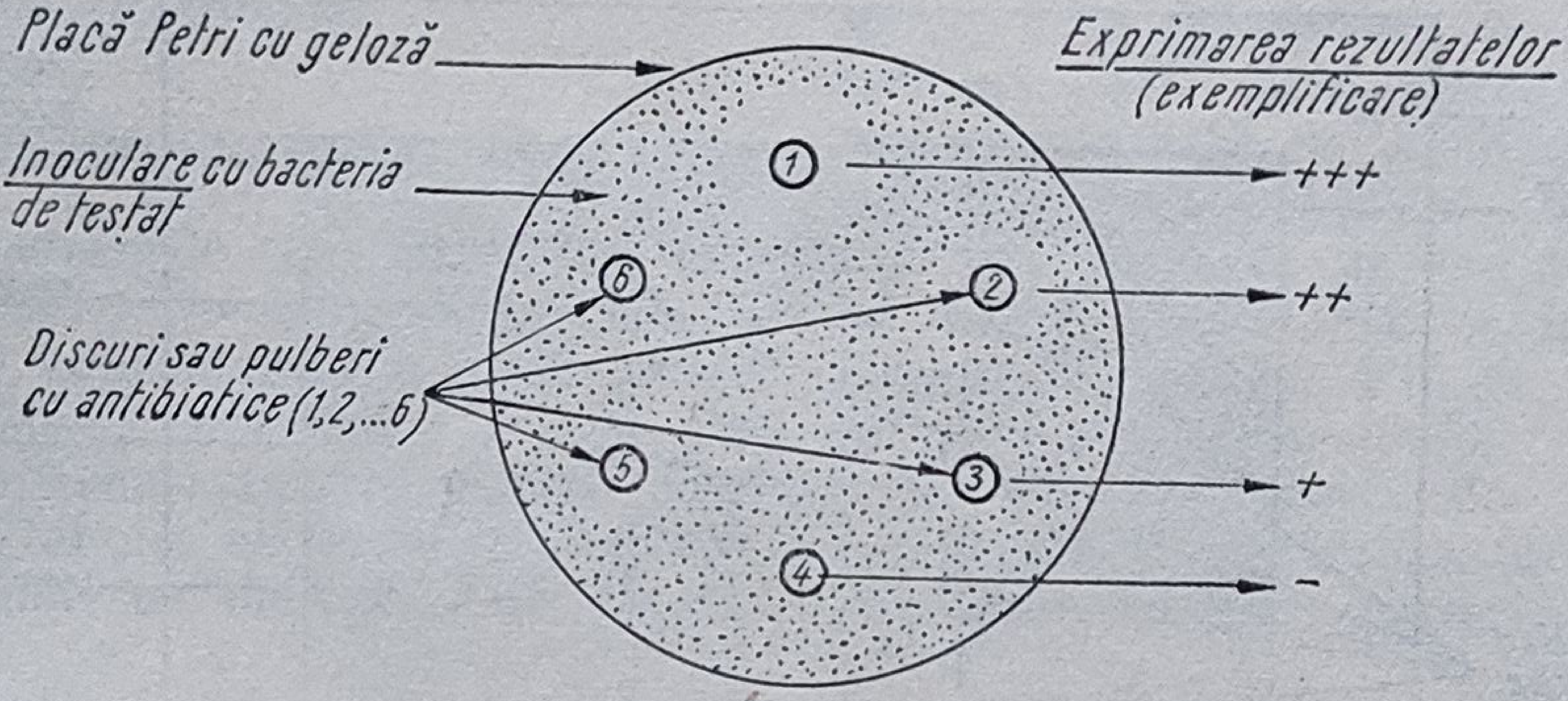


Fig. 2.1. — Antibiograma semicantitativă difuzimetrică comună. Inocularea se face cu tamponul, cu o cultură de 2—5 ore — pe mediu lichid — astfel diluată încît să se obțină colonii foarte apropiate, dar neconfluente. Rezultatele se pot reda prin expresii semicantitative sau prin dimensiunea în mm a razei zonei de inhibiție a creșterii, ca în exemplul de mai jos:
+++: foarte sensibil sau 16 mm;
++ : sensibil sau 10 mm;
\+ : puțin sensibil sau 6 mm;
– : rezistent sau 0 mm.

Antibiograma difuzimetrică comparativă, făcută după metoda Stokes modificată de Balș (fig. 2.2.) se efectuează pe bacteria de testat, în paralel — pe aceeași placă — cu o bacterie de referință de colecție, foarte sensibilă la antibiotice, din aceeași categorie de specie cu germenul de testat (cocii grampozitivi se compară cu un stafilococ, bacilii coliformi cu un colibacil, piocianicii cu un piocianic, klebsielele cu o klebsielă).

Prin această metodă se înlătură o parte din factorii de eroare ai metodei precedente, cum ar fi calitatea mediului și a discurilor de antibiotice, care sînt identice pentru bacteria test și cea de testat. Dacă se face inocularea cu o cantitate cunoscută de germeni, prin compararea suspensiei de germeni cu un etalon de turbiditate de sulfat de bariu, valoarea comparativă a metodei crește apreciabil.

Rezultatele se exprimă cu termenii „sensibil", „intermediar", „rezistent", prin compararea, la fiecare antibiotic, a zonelor de inhibiție a creșterii celor doi germeni. Dată fiind sensibilitatea la antibiotice, în general mare, a germenului testat, calificativul de „sensibil" și chiar cel de „intermediar" conferă șanse mari de eficiență antibioticului respectiv.

Această variantă, doar puțin mai complicată tehnic decît precedenta, este net superioară și merită a fi mai larg folosită ca metodă de rutină.

Antibiograme difuzimetrice rapide se pot face — ca variante ale tehnicilor descrise anterior — prin folosirea unui mediu cu un indicator redox (sînge sau clorură de trifeniltetrazoliu); ele

permit — în unele cazuri — citirea rezultatelor orientative în 3—4 ore.

Antibiograma difuzimetrică standardizată se face prin tehnica Bauer-Kirby-Sherris-Turck sau, mai rar, prin multiplicare a bacteriilor, mediul, concentrația antibioticelor și interpretarea sînt riguros standardizate. Metoda este foarte pretențios de executat și, de aceea, este aplicată de foarte puține

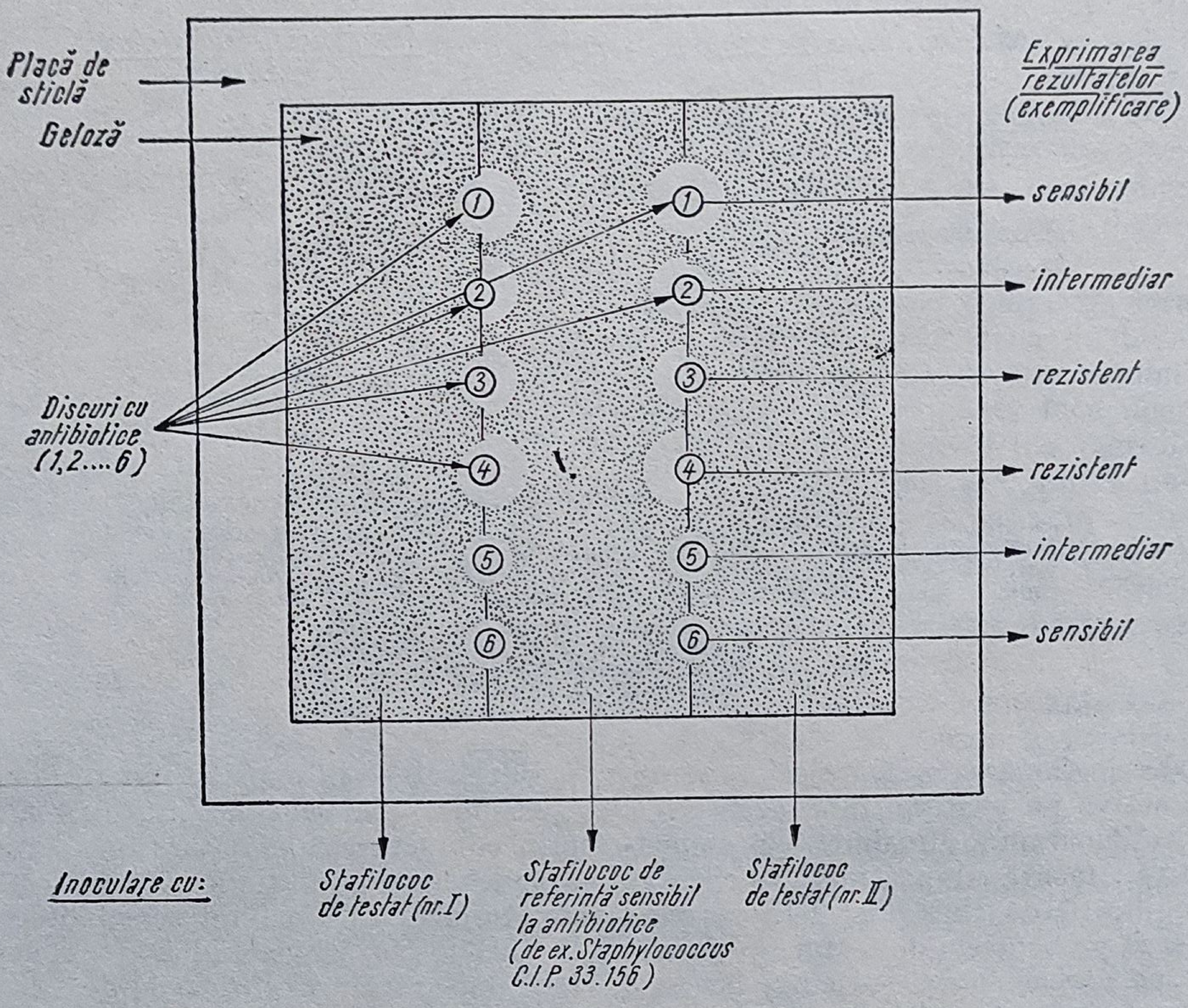


Fig. 2.2. — Antibiograma semicantitativă difuzimetrică comparativă (Stokes)
Inocularea se face cu culturi de 2—5 ore — pe mediu lichid — astfel diluate încît să se obțină colonii foarte apropiate, dar neconfluente. Rezultatele se exprimă în funcție de mărimea razei zonei de inhibiție a creșterii bacteriei de testat (T), raportată la aceea a bacteriei de referință (R), după cum urmează:
— sensibil: T egală sau aproape egală cu R
— intermediar: T de cca 1/2 din R
— rezistent: T mai mic de 1/3 din R

varianta Barry sau prin tehnica Ericsson. Aceste metode sînt singurele recunoscute pe plan internațional ca furnizînd rezultate reproductibile și corelabile cu rezultatele obținute la bolnavi. Bogăția inoculului, faza de laboratoare. De mare importanță este faptul că această metodă poate corela, pe de o parte, rezultatele exprimate în mm ai diametrului zonei de inhibiție cu CMI a antibioticului respectiv și, pe de altă parte, cu rezulta-

tele ce sînt de aşteptat la bolnav pentru o anumită sensibilitate. Indicaţiile sensibilităţii la antibiotice sînt redate în termenii: „sensibil“, „intermediar“, „rezistent“. Metoda face trecerea către cele cantitative, datorită fidelităţii şi reproductibilităţii sale.

2.1.2.2. ANTIBIOGRAMELE CANTITATIVE

Antibiogramele cantitative sînt singurele metode care indică CMI şi respectiv concentraţia minimă bactericidă (CMB), exprimate în µg sau unităţi internaţionale/ml. Există două variante tehnice ale tehnicii diluţiilor, cu inoculări de mărime determinată.

Mueller-Hinton (fig. 2.3.). După o incubare de 18 ore se citeşte ultima diluţie care a inhibat creşterea bacteriei şi care corespunde CMI. Făcînd după 24 de ore subculturi din tuburile în care bacteria nu a crescut, pe medii solide fără antibiotice, se poate determina CMB, care corespunde ultimei concentraţii de antibiotic care a ucis bacteriile inoculate. Rezultatele sînt exprimate în µg sau unităţi/ml. Se face şi un tub martor, inoculat şi păstrat 24 de ore la 4°C, pentru verificarea densităţii inoculului.

Metoda este precisă, dar mult mai complicată şi costisitoare decît metodele difuzimetrice. Este indicată în

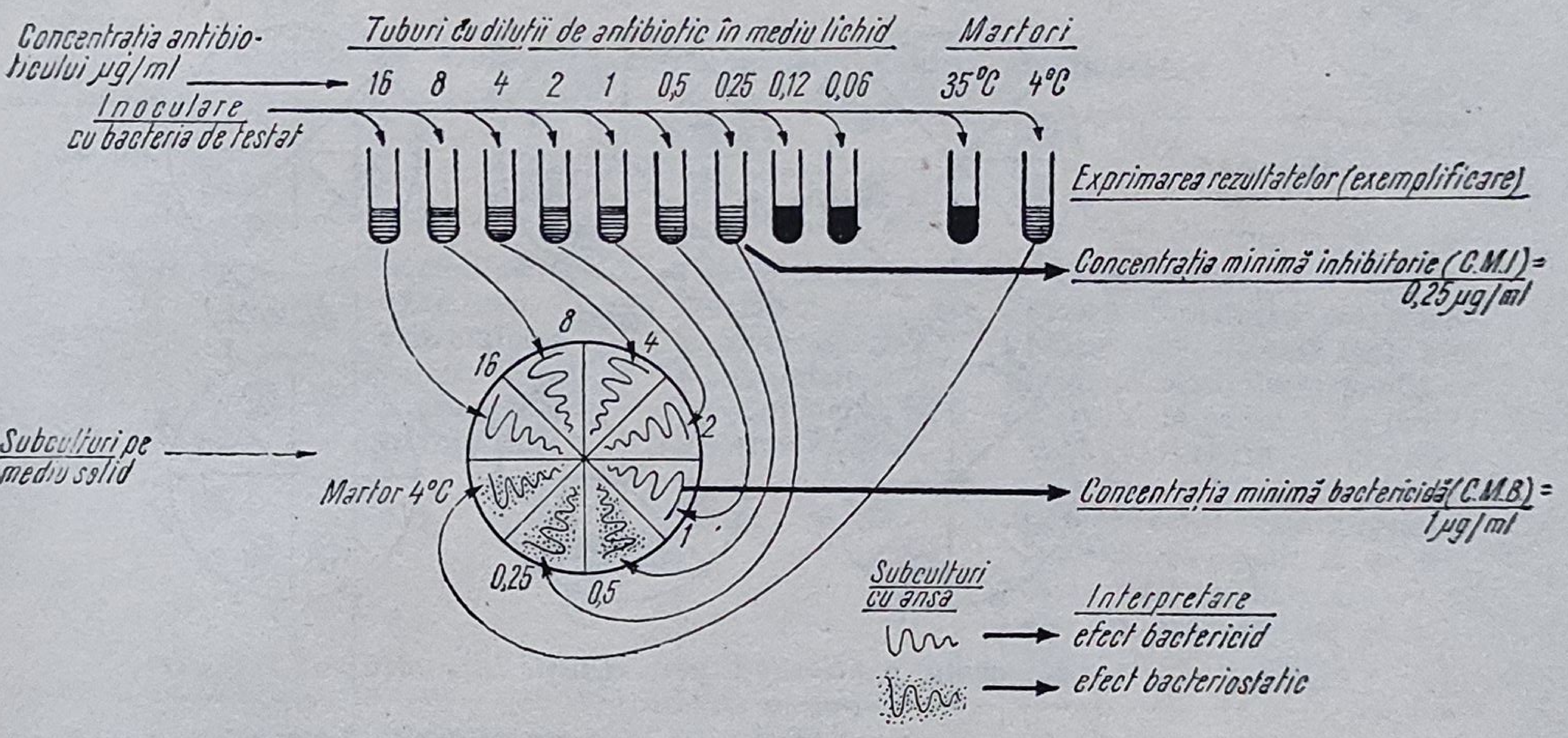


Fig. 2.3. — Antibiograma cantitativă prin diluţii în mediu lichid (determinarea C.M.I. şi C.M.B.).

Inocularea se face — cu volume egale cu mediul în care se află diluţiile de antibiotic — cu diluţie 1/2 000 dintr-o cultură pe mediu lichid de 18 ore sau, preferabil, cu o diluţie dintr-o cultură pe mediu lichid de 2—5 ore, astfel calculată încît să conţină circa 10^5 bacterii vii/ml. Subculturile se fac prin dispersie cu ansa, pe o placă Petri cu mediu solid, din fiecare tub rămas limpede după o incubaţie de 18 ore la 35°C.

Antibiograma prin diluţii în mediu lichid se face inoculînd o cantitate standardizată turbidimetric din bacteria de testat în tuburi cu concentraţii descrescînde de antibiotic, pe bulion

septicemii, endocardite bacteriene, unele meningite purulente, osteomielite şi infecţii la imunodeprimaţi, boli în care vindecarea depinde în cea mai mare măsură de corectitudinea tera-

piei antibacteriene. Se consideră, în general, că infecţiile produse de bacterii cu CMI egal sau mai mic de 3 μg/ml au de obicei o evoluţie favorabilă sub tratamentul cu antibioticul respectiv.

(fig. 2.4.). Metoda este indicată doar pentru laboratoarele mari, la care se cer multe determinări ale CMI în fiecare zi, precum şi pentru studierea unui număr mai mare de bacterii izolate pe o perioadă mai lungă.

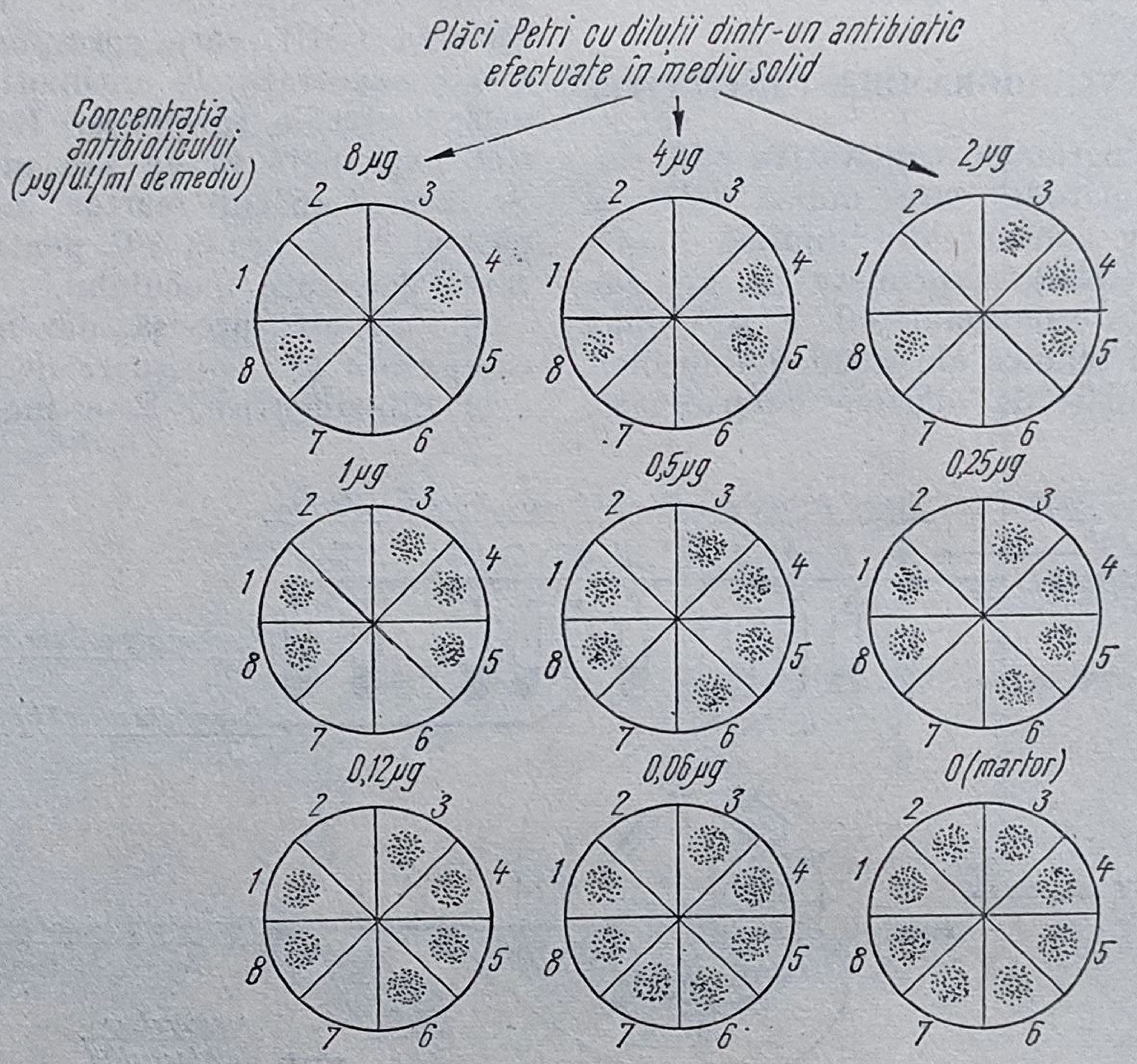


Fig. 2.4. — Antibiograma cantitativă prin diluţii în mediu solid (determinarea C.M.I.)

Inocularea se face cu o ansă calibrată care să transfere 0,001—0,002 ml pe o suprafaţă circulară de 5—8 mm diametru (fără dispersare) dintr-o cultură pe mediu lichid de 18 ore, preferabil o cultură de 2—5 ore, astfel diluată încît să conţină cca 10^4 bacterii vii pe inocul. Bacteriile de testat (1,2 ... 8) sînt inoculate pe fiecare placă în sectoarele cu acelaşi număr. Exprimarea rezultatelor — concentraţia minimă inhibitorie (C.M.I.) — se face în μg (U)/ml, în exemplul din figură ele fiind: $C.M.I._1 = 2$; $C.M.I._2 = 0,06$; $C.M.I._3 = 4$; $C.M.I._4 > 8$; $C.M.I._5 = 8$; $C.M.I._6 = 1$; $C.M.I._7 = 0,12$; $C.M.I._8 > 8$.

Antibiograma prin diluţii în mediu solid diferă de precedenta doar prin faptul că diluţiile de antibiotice se fac în geloză topită şi turnată în plăci pe care se inoculează apoi cantităţi standardizate din bacteriile de testat

2.1.3. ALEGEREA ANTIBIOTICELOR FOLOSITE LA ANTIBIOGRAMĂ

Este un punct important al tehnicii, la care clinicianul trebuie să colaboreze cu bacteriologul.

Este de preferat ca lista antibioticelor care trebuie testate să fie discutată în comun pentru fiecare caz, în funcţie de bacteria în cauză, de localizarea şi gravitatea infecţiei, de starea funcţională a bolnavului şi de antibioticele disponibile. În general, se foloseşte cîte un singur reprezentant al grupelor de antibiotice la care există rezistenţă încrucişată: penicilină G, V şi ampicilină pe cocii grampozitivi şi diferitele variante de peniciline rezistente la penicilinază, cefalosporine, tetracicline, sulfamide, macrolide, lincosanide, aminoglicozide.

În practică se folosesc cîteva seturi de antibiotice în funcţie de tipul bacteriei şi al infecţiei, în fiecare set testîndu-se de rutină 5—6 antibiotice uzuale de elecţie (cîte încap pe 1/2 placă la metoda Stokes, modificată de Balş) şi — la cerere specială — cele de rezervă, care sînt uneori mai puţin active sau mai toxice, mai greu de obţinut, mai costisitoare (vezi tabelul 2.I.). Este inutil şi neeconomic din punct de vedere material şi al timpului să se testeze toate bacteriile izolate (fără cererea clinicianului) la toate antibioticele disponibile.

Tabelul 2.I.

Seturile de antibiotice recomandabile pentru antibiograme

Bacteria/infecţia	Antibiotice		Observaţii
	uzuale	de rezervă	
Staphylococcus sp.	penicilină G oxacilină eritromicină cotrimoxazol gentamicină rifampicină	lincomicină cefalotină pristinamicină kanamicină novobiocină cloramfenicol	În infecţiile grave este necesară depistarea eterorezistenţei manifestată mai ales faţă de meticilină: medii cu clorură de sodiu 5%, inocul bogat, incubare la 30—35°C Pentru tulpinile foarte rezistente este necesară testarea la asocierea oxacilină + gentamicină/kanamicină, sau, mai rar, eritromicină + aminoglicozide/rifampicină
Streptococcus faecalis (enterococ)	ampicilină penicilină G streptomicină kanamicină gentamicină cotrimoxazol	eritromicină tetraciclină cloramfenicol	În infecţiile severe este obligatorie testarea acţiunii asocierii de penicilină G/ampicilină/eritromicină + kanamicină/gentamicină/ streptomicină
Streptococcus sp. aerobi şi anaerobi, cu excepţia *Streptococcus faecalis* *Neisseria gonorrhoeae* *Listeria monocytogenes* *Haemophylus* sp.	penicilină G ampicilină eritromicină cotrimoxazol tetraciclină cloramfenicol	lincomicină cefalotină rifampicină sulfamide	Pentru *Streptococcus pyogenes* (grupa A) şi *Streptococcus pneumoniae* nu este necesară antibiograma, ei fiind constant sensibili la penicilină G şi eritromicină

(Continuare) *Tabelul 2.I.*

Bacteria/infecţia	Antibiotice		Observaţii
	uzuale	de rezervă	
Enterobacterii: *Escherichia coli* *Salmonella* sp. *Shigella* sp. *Klebsiella-Enterobacter* sp. *Proteus* sp. indol negativ (*P. mirabilis*) *Yersinia* sp. ş.a.	ampicilină kanamicină gentamicină cotrimoxazol cloramfenicol tetraciclină	cefalotină colistină streptomicină sulfamide acid nalidixic nitrofurantoină	Sulfamidele, acidul nalidixic şi nitrofurantoinul sînt incluse în testare numai în infecţiile urinare Sulfamidele şi acidul nalidixic sînt rar utile şi în infecţii extraurinare În infecţiile severe cu bacterii rezistente este necesară testarea asocierii ampicilină/cefalotină + gentamicină/kanamicină/streptomicină
Pseudomonas aeruginosa *Proteus* sp. indol pozitiv (*P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morganii*) *Serratia marcescens*	gentamicină kanamicină cotrimoxazol tetraciclină cloramfenicol colistină	tobramicină carbenicilină cefalotină acid nalidixic streptomicină sulfamide	*Proteus* sp. nu se testează la colistină, la care este constant rezistent Uneori este utilă studierea asocierii gentamicină/tobramicină + carbenicilină
Infecţii urinare	sulfizoxazol acid nalidixic nitrofurantoin cotrimoxazol ampicilină tetraciclină	kanamicină gentamicină cefalotină carbenicilină colistină cicloserină	Antibiograma este indicată doar după o terapie de probă de 3—4 zile cu sulfamide/acid nalidixic/nitrofurantoin Antibioticele testate vor avea concentraţii de 10—20 de ori mai mari decît cele folosite în celelalte infecţii
Infecţii digestive	ampicilină cotrimoxazol tetraciclină cloramfenicol furazolidon acid nalidixic	neomicină kanamicină gentamicină colistină sulfamide	Pentru antibioticele neresorbabile digestiv (aminoglicozide, colistină), CMI care indică rezistenţa sînt mai mari, deoarece în tubul digestiv se pot obţine concentraţii mai înalte decît cele realizate sistemic
Bacterii anaerobe: *Bacteroides* sp. *Clostridium* sp. *Fusobacterium* sp. *Eubacterium* sp. *Actynomices* sp. *Peptostreptococcus* sp. *Peptococcus* sp.	metronidazol penicilină G lincomicină cloramfenicol tetraciclină eritromicină	rifampicină	Antibiograma este necesară mai ales pentru *Bacteroides fragilis*, care are variaţii mari de sensibilitate; ceilalţi anaerobi sînt mult mai constant sensibili Se preferă metodele care folosesc diluţii

2.1.4. TESTAREA ACȚIUNII BACTERICIDE A ANTIBIOTICELOR

Testarea acțiunii bactericide a antibioticelor, mai rar folosită, are aceleași indicații ca și antibiograma cantitativă: în primul rînd endocarditele bacteriene, dar și septicemiile, unele meningite purulente, infecțiile la bolnavii imunodeprimați. Ea poate fi apreciată semicantitativ în antibiogramele difuzimetrice prin subcultivarea zonei de inhibiție a creșterii cu ajutorul unei benzi de hîrtie de filtru, cu care se face o amprentă pe un mediu solid fără antibiotice. Cantitativ, ea poate fi studiată prin subculturi pe mediu solid făcute din tuburile necrescute ale antibiogramei prin diluții în mediu lichid.

2.1.5. TESTAREA ACȚIUNII ASOCIERILOR DE ANTIBIOTICE

Testarea asocierilor de antibiotice se efectuează rareori: în endocarditele produse de enterococi sau alți streptococi rezistenți la penicilină, în septicemii sau alte infecții grave produse de bacili gramnegativi sau de stafilococi rezistenți la peniciline rezistente la penicilinază. Metoda cea mai simplă este aplicarea pe o placă cu mediu solid însămînțată cu bacteria de studiat, a unor benzi de hîrtie de filtru de circa 10 × 80 mm, încrucișate în unghi drept (fig. 2.5.), îmbibate în soluțiile de antibiotice de studiat. Se recomandă concentrațiile de antibiotice din tabelul 2.II.

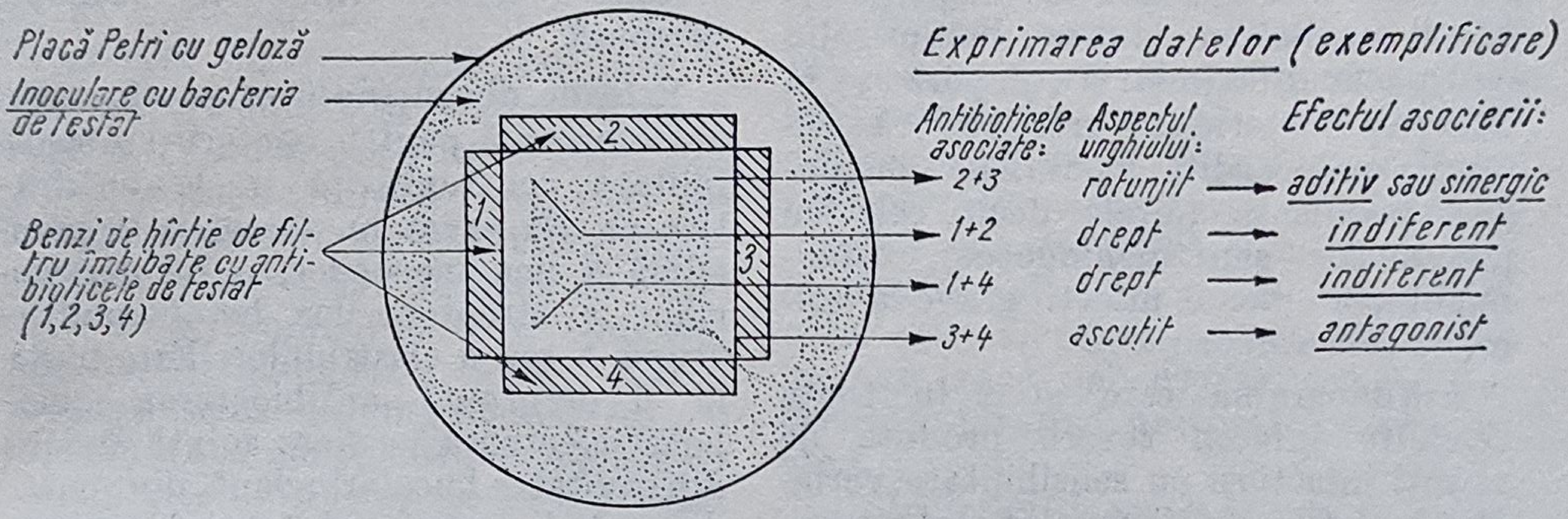


Fig. 2.5. — Studierea acțiunii bacteriostatice a combinațiilor de antibiotice pe mediu solid. Inocularea se face ca la *fig. 2.1.* Interpretarea se face după aspectul unghiului format de zonele de inhibiție ale antibioticelor din benzile de hîrtie alăturate.

Tabelul 2.II.

Concentrații de antibiotice recomandabile pentru studierea efectelor asocierilor

Antibiotic	µg/ml	Antibiotic	µg/ml
Ampicilină	500	Lincomicină	200
Carbenicilină	1 000	Novobiocină	50
Cefalotină	50	Oxacilină	400
Cloramfenicol	1 000	Penicilină G	100 U.I.
Eritromicină	200	Rifampicină	50
Gentamicină	100	Streptomicină	1 000
Kanamicină	1 000	Tetraciclină	200

2.2. INDICAŢIILE EFECTUĂRII ANTIBIOGRAMEI

Indicaţiile efectuării antibiogramei sînt foarte variate, în funcţie de tipul infecţiei şi al bacteriei respective.

Antibiograma este *obligatorie* (şi prin metodele cele mai precise disponibile: diluţii în bulion sau în mediu solid sau măcar difuzimetric comparativ) în infecţiile bacteriene foarte grave: septicemii, endocardite bacteriene, meningite purulente (altele decît cele cu pneumococ sau meningococ), osteomielite, empieme, infecţii grave la bolnavii imunodeprimaţi.

Antibiograma este *utilă* în toate celelalte infecţii severe produse de agenţi infecţioşi cu sensibilitate variabilă la antibiotice, cum sînt stafilococii, streptococii (alţii decît cei betahemolitici grupa A), gonococii, bacteriile enterale gramnegative (inclusiv *Salmonella typhi*), *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, fungii, bacilii tuberculoşi etc. Este utilă, de asemenea, antibiograma bacteriilor izolate din urină în infecţiile urinare (puţine), care nu răspund satisfăcător la sulfamide, acid nalidixic, nitrofurantoin sau cotrimoxazol. O altă indicaţie, uneori utilă, este furnizată de încercarea de sterilizare a purtătorilor (*Shigella*, *Salmonella*, *Staphylococcus* etc.).

Antibiograma este indicată (rareori) ca *orientare generală* la un bolnav anumit, în sondarea periodică a principalelor specii bacteriene care produc: diaree acute (*Shigella*, *E. coli* enteropatogen), complicaţii pulmonare în epidemiile de gripă (*Staphylococcus* sp., *Haemophylus influenzae*), infecţii nozocomiale (bacterii izolate din plăgi supurate, arsuri, saprofiţi de pe piele etc.). Cunoaşterea statistică aproximativă a chimiosensibilităţii acestor bacterii — într-o anumită zonă geografică (spital, pentru infecţiile nozocomiale) şi o anumită perioadă — permite orientarea selectivă raţională a terapiei antimicrobiene, chiar în cazul neefectuării antibiogramei la bolnavul în cauză.

Este de obicei *inutil* să se efectueze antibiogramă pentru bacterii cu sensibilitate constantă la unele antibiotice ca, de exemplu, testarea la penicilină a pneumococilor, a meningococilor, a streptococilor betahemolitici grupa A sau a clostridiilor. Este inutilă şi derutantă antibiograma „globală" efectuată pe flora mixtă izolată din cavitatea bucofaringiană, din spută, din tubul digestiv şi tractul genital, din plăgi sau chiar din urină (infecţii mixte). La nevoie, se va efectua testarea acelor tulpini izolate considerate (pe criterii foarte labile deseori) că ar putea avea rol patogen în cazul în speţă.

Este inutilă antibiograma bacteriilor izolate în infecţiile cu mare tendinţă la vindecare, fie spontană, fie cu tratament standard minimal, cum sînt diareele acute, plăgile simple infectate, anginele acute şi altele.

Tot de utilitate relativ restrînsă este antibiograma bacteriilor izolate din infecţii localizate susceptibile a fi tratate prin aplicarea locală a unor antibiotice neiritante în concentraţie foarte mare. În această situaţie, antibioticele îşi depăşesc deseori spectrul obişnuit de activitate (de exemplu, penicilina G, în concentraţii foarte mari, devine activă pe *Proteus* şi colibacili, bacterii care apar ca rezistente la antibiograma uzuală).

2.3. INTERPRETAREA ANTIBIOGRAMEI ÎN ALEGEREA ANTIBIOTICELOR

Se recomandă ca, în general, interpretarea să se facă prudent, cu mult simţ critic şi doar în contextul general al evaluării bolnavului în cauză. *Rezultatele antibiogramei sînt doar o indicaţie orientativă şi nu una fermă în alegerea terapiei*, aşa cum dealtfel sînt şi foarte multe dintre rezultatele celorlalte explorări de laborator. Interpretarea buletinului furnizat de laborator se face numai de către clinician, pe criterii complexe, avînd mereu prezenţi în minte parametrii ce pot duce la discordanţe între sensibilitatea unei bacterii *in vitro* şi posibilitatea de a influenţa *in vivo*, cu antibioticul respectiv, infecţia rezultată.

Criteriile principale de care trebuie să se ţină seama în optarea pentru antibioticoterapie şi în alegerea antibioticelor într-o infecţie sînt — în afara antibiogramei — următoarele:

— *Şansele de vindecare spontană* a infecţiei, apreciate pe baza cunoştinţelor generale din literatură şi din experienţa proprie şi pe baza evaluării cazului în speţă. Antibioticele şi, ca atare, antibiograma vor intra în discuţie doar în bolile mai severe, în care terapia antibacteriană poate fi avantajoasă.

— *Afectarea anterioară a rinichiului, ficatului, măduvei osoase* etc. poate să impună renunţarea la antibioticele toxice pentru aceste organe.

— *Hipersensibilizarea bolnavului* — mai ales la peniciline — este un element important de renunţare la antibioticele periculoase.

— *Proprietăţile farmacologice ale antibioticelor* decid în mare măsură opţiunea clinicianului. Astfel, vor fi preferate, la sensibilitate egală sau chiar uşor inferioară, antibioticele care difuzează mai bine la locul infecţiei, care sînt mai bine suportate, mai puţin toxice şi, ca atare, pot fi administrate în doze mai mari şi cure prelungite, fără pericol.

— *Localizarea infecţiei* este un alt criteriu hotărîtor. De exemplu, infecţiile urinare pot fi, în general, bine influenţate de drogurile care se concentrează în urină, chiar dacă bacteria respectivă nu este foarte sensibilă. În condiţii de acces redus al antibioticelor la nivelul infecţiei, rezultatele vor fi nule, chiar cu antibiotice foarte active *in vitro* (zone slab irigate, colecţii nedrenate, ţesuturi necrozate, sechestre etc.).

— În *infecţiile mixte* se preferă antibioticele cu spectru mai larg. Astfel, de exemplu, într-o infecţie genitală *post-partum* sau *post-abortum* există cu mare probabilitate o asociere de bacterii aerobe şi anaerobe, fapt care face să fie indicate antibiotice cu acţiune pe mai multe grupe de germeni, cum sînt lincomicina, gentamicina, cloramfenicolul, tetraciclina, eritromicina, cotrimoxazolul.

— *Antagonismul cu alte antibiotice* este (mai ales prin amestecare în aceeaşi seringă) un alt criteriu de alegere. Astfel, în general, se evită asocierea penicilinelor cu cloramfenicol, cu lincosanide sau cu rifampicină.

— *Efectul bactericid* al unor antibiotice face ca acestea să fie indicate în toate infecţiile grave.

— *Gama de antibiotice disponibile şi costul acestora* constituie un alt criteriu de alegere a terapiei antibacteriene.

Interpretarea antibiogramei în raport cu rezultatele clinice scontate este uşoară (rareori) cînd sînt realizate următoarele condiţii: infecţie monoetiologică cu agent patogen cert; tehnică precisă (CMI/CMB sau difuzi-

metrică standardizată); penetrabilitate bună a antibioticelor în focarul infecţios; funcţii renale, hepatice, medulare normale; lipsa sensibilizării. Doar în aceste cazuri se poate opta direct pentru antibioticul cel mai activ indicat de antibiogramă.

Interpretarea este însă dificilă în toate celelalte situaţii, care sînt şi cele mai numeroase, buletinul de antibiogramă devenind doar unul dintre multiplele argumente folosite în selecţia drogului antibacterian cel mai indicat.

Nu se va aştepta rezultatul antibiogramei în infecţiile grave şi în cele presupus mixte (aerobe + anaerobe), ci tratamentul va fi început pe baza prezumţiei etiologice, imediat după efectuarea prelevărilor corecte de produse patologice pentru investigaţii bacteriologice. Rezultatul ulterior al antibiogramei va servi, eventual, la corectarea schemei terapeutice iniţiale, mai ales dacă aceasta nu se arată suficient de activă sau este prea toxică, greu de suportat sau este costisitoare. În cazurile de răspuns favorabil, antibiograma nu trebuie să determine, în general, modificarea terapiei care s-a dovedit eficientă. În cazul în care nu există suficientă garanţie în privinţa semnificaţiei patologice a agentului testat sau a calităţii minimal satisfăcătoare a tehnicii de lucru, este mai prudentă selectarea terapiei bazată preponderent pe raţionamentul general asupra bolnavului decît pe o antibiogramă defectuoasă, care poate genera atitudini eronate.

Terminologia recomandabilă a exprimării rezultatelor antibiogramei este cea utilizată de tehnica difuzimetrică standardizată, folosită şi la antibiogramele cantitative prin metoda diluţiilor succesive (care indică CMI). Metoda difuzimetrică comună foloseşte în mod abuziv aceiaşi termeni care, la această metodă, pot induce clinicianul în eroare.

Sensul recomandabil al terminologiei este următorul:

— „*sensibile*“ sînt tulpinile care produc o infecţie ce este de aşteptat să răspundă la o terapie corectă cu doze uzuale din antibioticul respectiv;

— „*intermediare*“ sînt tulpinile care ar trebui să răspundă doar la doze foarte mari sau care determină infecţii urinare (dacă antibioticul se concentrează în urină);

— „*rezistente*“ sînt tulpinile care nu sînt inhibate de concentraţiile de antibiotice care pot fi realizate în organism.

Tabelul 2. III. exprimă corelaţiile — stabilite prin ample studii în colaborare — între CMI ale antibioticelor şi rezultatele clinice obţinute în antibioticoterapia sistemică, fapt care permite utilizarea adecvată a noţiunilor de „bacterii sensibile“ şi „bacterii rezistente“. Indicaţiile tabelului nu sînt aplicabile în antibioticoterapia locală, în care sînt influenţate şi bacteriile mai puţin sensibile, datorită concentraţiilor foarte mari ce pot fi realizate.

2.4. ERORILE PRINCIPALE CARE POT FI GENERATE DE ANTIBIOGRAMĂ

Antibiograma întinde deseori „capcane“ de temut medicilor prea încrezători în această metodă de laborator. Ea poate fi foarte utilă doar privită în contextul evaluării infecţiei bolnavului, antibioticelor şi celorlalte metode de terapie infecţioasă.

Dacă *bacteria testată nu este cea patogenă*, ci doar un saprofit inocent,

Tabelul 2.III.

Standarde orientative de interpretare a sensibilității terapeutice a bacteriilor în funcție de CMI, în administrare sistemică a antibioticelor

Antibiotic	CMI (μg sau U.I./ml)	
	sensibili	rezistenți
Ampicilină Enterobacteriacee și *Streptococcus faecalis* *Staphyloccoccus* sp. Celelalte bacterii	 ⩽ 5—15 ⩽ 0,1 ⩽ 1,5	 ⩾ 32 > 0,1 ⩾ 32
Carbenicilină *Proteus* sp., *E. coli* *Pseudomonas aeruginosa*	 ⩽ 16 ⩽125	 ⩾ 32 ⩾250
Cefalosporine	⩽ 10	⩾32
Cloramfenicol	⩽ 12,5	⩾ 25
Clindamicină	⩽ 2	⩾ 8
Colistină	< 25 U.	⩾ 50 U.
Eritromicină	⩽ 2	⩾ 8
Gentamicină	⩽ 6	> 12,5
Kanamicină	⩽ 6	⩾ 25
Lincomicină	⩽ 2	⩾ 8
Meticilină	⩽ 2,5	> 2,5
Nalidixic, acid (infecții urinare)	⩽ 12,5	> 12,5
Nitrofurantoin (infecții urinare)	⩽ 25	>100
Oxacilină	⩽ 0,6	> 0,6
Penicilină G *Staphylococcus* sp. *Streptococcus faecalis* Celelalte bacterii	 ⩽ 0,1 (0,16 U.) < 5—15 (8—24 U.) < 1,5 (2,4 U.)	 > 0,1 (0,16 U.) ⩾ 32 (50 U.) ⩾ 32 (50 U.)
Polimixină B	< 25 U.	⩾ 50 U.
Streptomicină	⩽ 6	⩾ 15
Sulfamide (infecții urinare)	⩽ 10 mg/100 ml	> 35 mg/100 ml
Tetracicline	⩽ 4	⩾ 12,5

întreaga informaţie adusă de antibiogramă este inutilizabilă.

Dacă *bacteria testată este doar una dintr-o asociere de 2—3 bacterii implicate efectiv în infecţia în cauză* (de exemplu, în septicemiile *post-abortum*) terapia — deşi îndreptată numai împotriva unui singur agent din asociere — poate fi totuşi eficace, organismul gazdă putînd uneori neutraliza singur pe celălalt agresor (mai ales dacă acesta este un anaerob).

Încrederea excesivă acordată indicaţiilor antibiogramei, de obicei efectuată prin metoda difuzimetrică comună (cea mai discutabilă), generează deseori erori. Sensibilităţile indicate pot fi uneori mai mici decît în realitate datorită unui inocul prea bogat, unui mediu în strat prea gros, unor discuri de antibiotice perimate ş.a., ceea ce face să se renunţe în mod eronat la unele antibiotice, care sînt, în realitate, active. Rareori ele pot fi mai mari decît în realitate, de exemplu prin supradozarea antibioticelor din unele discuri preparate de casele producătoare de antibiotice. Existenţa unei rezistenţe „eterogene" a stafilococilor faţă de peniciline rezistente la penicilinază afectează doar o proporţie redusă de tulpini din întreaga populaţie care — la metodele uzuale — apare ca fiind sensibilă. Evidenţierea acestei rezistenţe eterogene se face folosind inocul bogat, o geloză cu ClNa 5% şi o incubare la 35°C. Folosirea antibiogramei difuzimetrice comparative, a celei standardizate sau a determinării CMI prin metodele diluţiilor, evită multe dintre aceste erori, deşi tehnicile uzuale pot da curent erori de ordinul a 100—200%.

Neluarea în considerare a proprietăţilor farmacologice ale drogurilor reprezintă altă sursă de erori. Astfel, de exemplu, numeroase bacterii sînt sensibile *in vitro* la neomicină, polimixină B, acid nalidixic etc., dar utilizarea acestora este complet contraindicată în infecţii sistemice din cauza toxicităţii lor mari (primele două) sau a concentraţiilor eficiente realizate numai în urină (acidul nalidixic).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balş M. — Testarea sensibilităţii germenilor la antibiotice, Viaţa med., 1976, *23*, 207.

Bauer A. W., Kirby W.M.M., Sherris J.C., Turck M. — Antibiotic susceptibility testing by a standard single disk method, Amer. J. clin. Path., 1966, *45*, 493.

Erricsson H.M., Sherris J. C. — Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. Acta path. microbiol. scand. *(Sect. B)*, 1971, 217 (suppl.), 1—90.

Garrod L. P., Waterworth P. M., Pamela M. — A study of antibiotic sensitivity testing with proposals for simple uniform methods, J. clin. path., 1971, *24*, 779.

Gavan T. L. — In vitro antimicrobial susceptibility testing. Clinical implications and limitations, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 493.

Ryan K. J., Schoenknecht F. D., Kirby W.M.M. — Discsensitivity testing, Hosp. Pract., 1970, *1*, 91.

Schoenknecht F. D. — The Kirby-Bauer technique in clinical medicine and its application to carbenicillin, J. inf. Dis., 1973, *127* (suppl.), S 111.

3

CONTROLUL ANTIBIOTICOTERAPIEI

Antibioticoterapia trebuie controlată, prin metode complexe, din punctul de vedere al *eficienţei* şi al *eventualei sale nocivităţi*. Controlul se face de către clinician, în colaborare cu radiologul, biochimistul, hematologul şi bacteriologul. Este util ca medicul clinician să cunoască principiile, accesibilitatea şi fiabilitatea metodelor de laborator de determinare a acţiunii antibacteriene a produselor patologice şi a dozărilor de antibiotice.

3.1. CONTROLUL EFICIENŢEI ANTIBIOTICOTERAPIEI

Criteriile clinice sînt indispensabile şi, de cele mai multe ori, suficiente în infecţiile uşoare şi medii produse de bacterii constant sensibile la antibioticele folosite.

Sindromul infecţios general nespecific şi febra sînt principalele criterii. Ameliorarea lor paralelă denotă, de obicei, o eficienţă satisfăcătoare. Ameliorarea stării generale şi a manifestărilor locale ale infecţiei, cu persistenţa sau cu reapariţia febrei, sugerează etiologia medicamentoasă a febrei. Întreruperea antibioticelor duce, de obicei, în aceste cazuri, la defervescenţă în 1—3 zile (fig. 3.1.).

Manifestările inflamatorii locale (respiratorii, digestive, urinare, neurologice, ale ţesuturilor moi etc.) şi generale (splenomegalie, adenopatii etc.) sînt alte criterii utile.

Criteriile paraclinice completează evaluarea clinică a eficienţei terapiei: examenele radiologice, rectoscopice, scintigrafice, testele funcţionale etc.

Criteriile nespecifice de laborator citologice (leucograma, examenul citologic al urinii, al L.C.R. etc.), biochimice (proteinorahia, proteinurie etc.), testele nespecifice de inflamaţie (V.S.H., proteina C reactivă etc.) contribuie la urmărirea rezultatelor terapiei.

Criteriile specifice de laborator sînt necesare în infecţiile care nu răspund la terapie, în unele infecţii grave care necesită o terapie prelungită (cum sînt endocarditele şi meningitele bacteriene, septicemiile, osteomielitele) şi în infecţiile urinare care uneori pot răspunde favorabil din punct de vedere

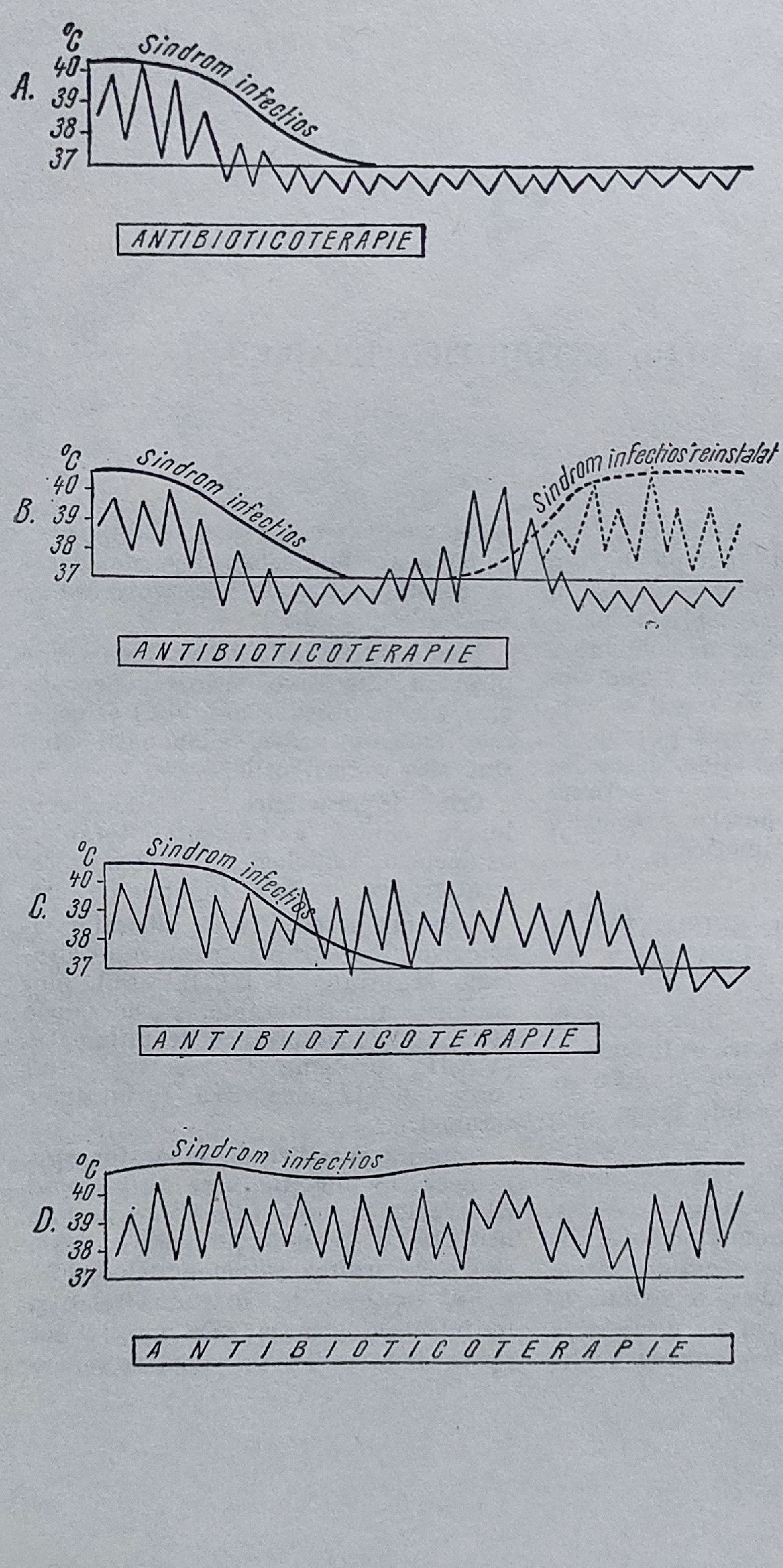


Fig. 3.1. A, B, C, D. — Aprecierea clinică generală a eficienței terapiei antiinfecțioase. Diverse situații.

A. Febra scade paralel cu celelalte manifestări ale sindromului infecțios. *Semnificație:* — terapie totală eficientă; — terapie parțial eficientă, fără lichidarea totală a germenilor (de ex. în unele infecții urinare).

B. a) Febra scade paralel cu restul sindromului infecțios dar ea se reinstalează după o acalmie scurtă, fără reluarea sindromului infecțios. *Semnificație:* febră medicamentoasă care dispare după oprirea antibioticoterapiei.

b) Reinstalarea febrei este însoțită de reinstalarea unui sindrom infecțios. *Semnificație:* suprainfectare cu alt agent infecțios.

c) Reinstalarea febrei este însoțită de apariția unor manifestări neinfecțioase sau pseudoinfecțioase. *Semnificație:* complicații febrile neinfecțioase (de exemplu tromboflebite).

C. Sindromul infecțios retrocedează, dar febra continuă. *Semnificație:* — terapie parțial eficientă (trebuie modificată); — febră medicamentoasă (dispare la întreruperea antibioticoterapiei); — complicații neinfecțioase (de exemplu tromboflebite).

D. Febra și restul sindromului infecțios sînt neinfluențate după 3—5 zile de terapie. *Semnificație:* terapie ineficientă (trebuie modificată).

clinic, fără ca urina să devină sterilă. Ele se mai aplică și în controlul eficienței sterilizării unor purtători de bacterii patogene.

Reevidențierea microscopică sau culturală a agentului etiologic în L.C.R., spută, sînge, urină, bilă, puroi, exsudat faringian etc., în cursul sau după terminarea terapiei, este un prim criteriu specific.

Agenții etiologici pot prezenta în cursul terapiei *modificări cantitative, morfotinctoriale, ale antibiogramei* (selecționarea mutantelor rezistente) sau se pot înregistra colonizări sau suprainfectări cu microorganisme rezistente la antibioticele folosite.

Alte criterii de eficiență sînt cele *biologice:* examene serologice (în bruceloză, toxoplasmoză, sifilis, infecții urinare vechi cu uroculturi negative etc.), intradermoreacții (bruceloză, tuberculoză etc.).

Acțiunea antimicrobiană a produselor patologice se determină în sînge, L.C.R., urină, bilă, puroi, fecale etc. Se precizează nivelul de eficiență inhibitoare (NEI) și cel de eficiență bactericidă (NEB) al acestor produse prin două metode simple:

a) *Metoda diluțiilor în mediu lichid* constă în inocularea — cu cantități standardizate din agentul etiologic — a unor diluții binare de produs patologic abacterian (sînge, L.C.R. etc.) efectuate în bulion (fig. 3.2.). NEI corespunde diluției reciproce maxime care a inhibat multiplicarea bacteriei.

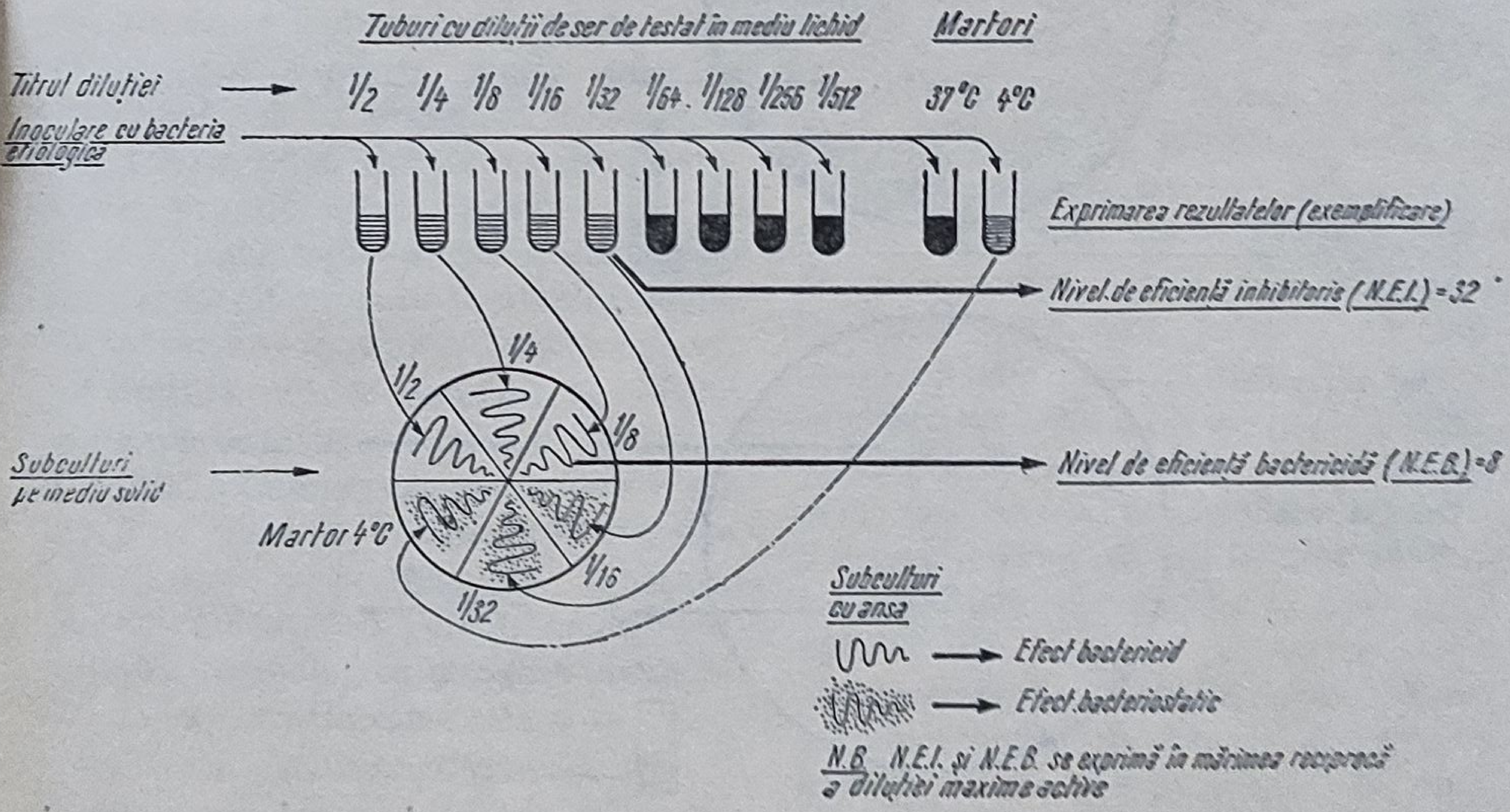


Fig. 3.2. — Determinarea acțiunii antibacteriene a serului sau a lichidului cefalorahidian (N.E.I. și N.E.B.) prin metoda relativ precisă a diluțiilor în mediu lichid.
Inocularea și subculturile se fac ca la *fig. 3.3.*

Din tuburile rămase limpezi se fac, a doua zi, subculturi pe medii solide fără antibiotice, determinîndu-se astfel NEB (vezi cap. „Septicemii“ și „Endocardite infecțioase“). Se consideră satisfăcătoare realizarea unui NEI, preferabil a unui NEB, situat între 8 și 128 pe o durată de circa 4—5 ore, de două ori în cursul a 24 de ore. Niveluri mai mari sînt inutile și chiar dezavantajoase.

Metoda furnizează informații foarte utile, deși pot exista variații mari în funcție de densitatea inoculului și de calitatea mediului.

b) *Metoda difuzimetrică (orientativă)* se efectuează prin aplicarea pe suprafața unei plăci cu mediu solid, inoculată cu bacteria etiologică, a unor cilindri de plastic sau a unor discuri de hîrtie sugativă îmbibate cu produsul patologic, care nu este necesar să fie abacterian (fig. 3.3.). Mărimea

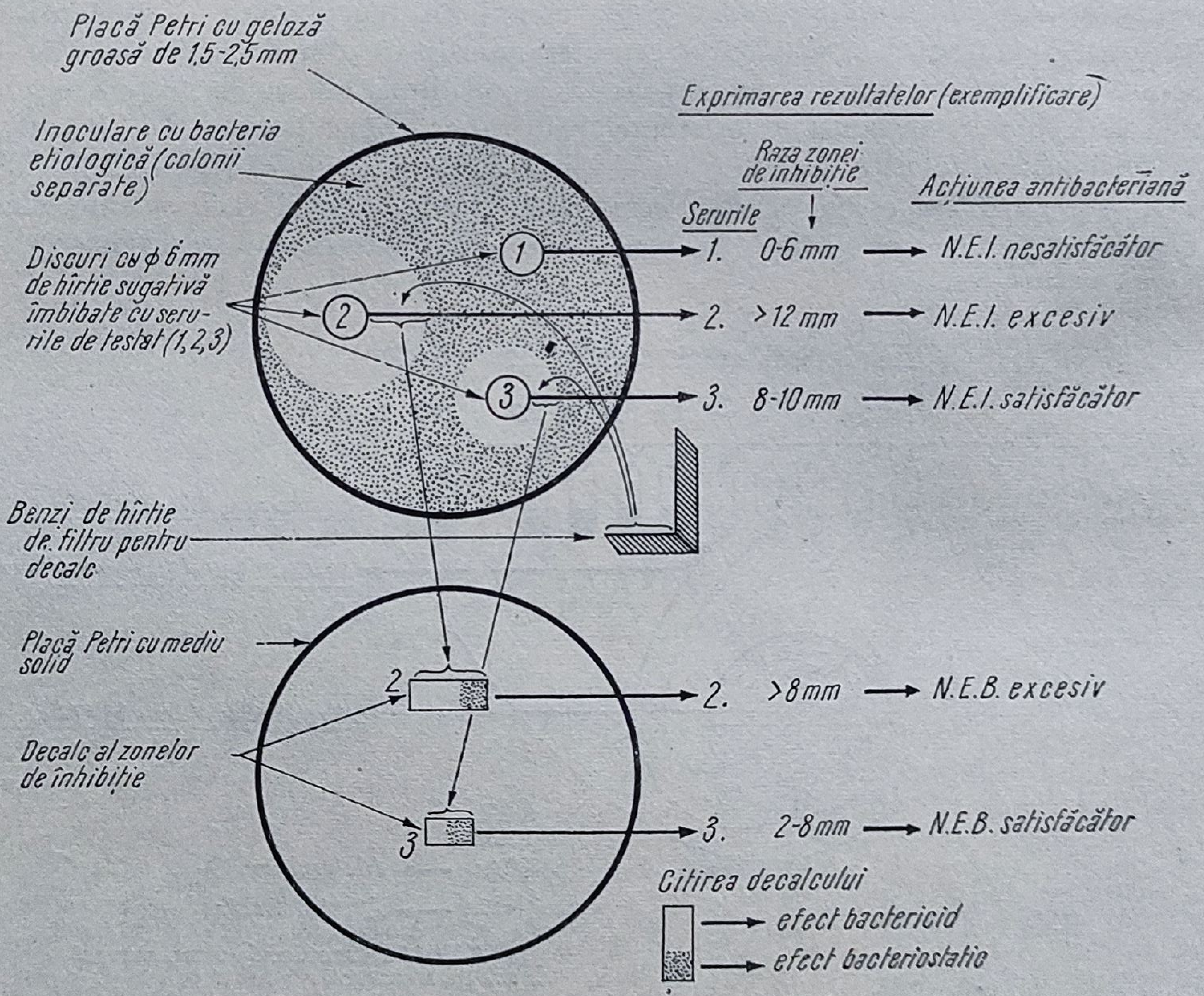


Fig. 3.3. — Determinarea acțiunii antibacteriene a serului, lichidului cefalorahidian, puroiului, urinii, fecalelor etc. prin metoda difuzimetrică orientativă.

Inocularea se face ca la *fig. 2.1.* Decalcul se face, după incubare timp de 18 ore la 35°C, prin aplicarea unei benzi sterile de hîrtie de filtru lată de 5 mm, pe zona de inhibiție a creșterii și apoi — în mod tranzitoriu — pe o altă placă Petri cu mediu solid neinoculat, astfel încît să se transfere bacteriile inoculate pe prima placă.

zonei de inhibiție a creșterii bacteriene furnizează o informație aproximativă asupra NEI. De obicei se consideră satisfăcătoare obținerea unei inhibiții minime cu raza de 3—5 mm în jurul produsului patologic. NEB poate fi apreciat prin efectuarea, a 2-a zi, a unui decalc al zonei de inhibiție, pe un mediu solid fără antibiotice, cu ajutorul unei benzi de hîrtie de filtru.

Metoda este foarte simplă și se recomandă ca o verificare minimală a eficienței concentrațiilor de antibiotice, fiind foarte utilă în endocarditele bacteriene și în septicemii.

3.2. CONTROLUL NOCIVITĂȚII ANTIBIOTICOTERAPIEI

Unele antibiotice, mai ales aminoglicozidele la bolnavii cu insuficiență renală, pot produce efecte adverse cînd depășesc în organism concentrațiile toxice pe o durată relativ mare. Altele produc efecte adverse de tip alergic, imunologic, disbiotic etc., chiar în doze corect aplicate. Controlul efectelor adverse se face pe criterii complexe.

Criteriile clinice constau în explorarea, anterioară terapiei și în cursul acesteia, a funcției organelor care ar putea fi afectate de antibioticele folosite.

Criteriile nespecifice de laborator — teste biochimice, hematologice, funcționale, imunologice ș.. a. — completează explorările clinice.

Criteriile specifice de laborator

Dozarea antibioticelor (în ser și L.C.R.) se efectuează de obicei pentru aminoglicozide în ser, cu precădere la bolnavii cu insuficiență renală, la care acestea pot atinge concentrații nefro- și neurotoxice, precum și pentru penicilină G în L.C.R., la bolnavii care primesc doze foarte mari, ce pot atinge concentrații neurotoxice. Dozările se fac cu ușurință la bolnavii supuși monoterapiei, dar mult mai dificil la cei care primesc mai multe antibiotice concomitent.

Metoda diluțiilor în mediu lichid se efectuează inoculînd o serie de diluții binare de ser/L.C.R. cu cantități standardizate dintr-o bacterie de referință, cu CMI cunoscut la antibioticul de dozat și rezistență la celelalte antibiotice, în cazul antibioticoterapiei cu asocieri (fig. 3.4.). Concentrația rezultă din înmulțirea CMI cu ultima diluție bacteriostatică.

Metoda este simplă, dar furnizează rezultate distanțate binar. Poate fi aplicată numai pe produse sterile.

Metoda difuzimetrică exactă se efectuează aplicînd pe suprafața unei plăci cu mediu solid, inoculată cu o bacterie de referință, cilindri din material plastic sau rondele de hîrtie sugativă îmbibate cu ser/L.C.R. Concentrația de antibiotic este dedusă prin raportarea zonelor de inhibiție a creșterii produse, pe o linie de concordanță (de regresie) între diametrele zonelor de inhibiție și concentrația corespunzătoare a antibioticului. Linia se construiește, la fiecare dozare, cu ajutorul unor diluții binare de antibiotic plasate pe aceeași placă (fig. 3.5., fig. 3.6.)

Metoda este mult mai laborioasă, dar furnizează rezultate mai apropiate

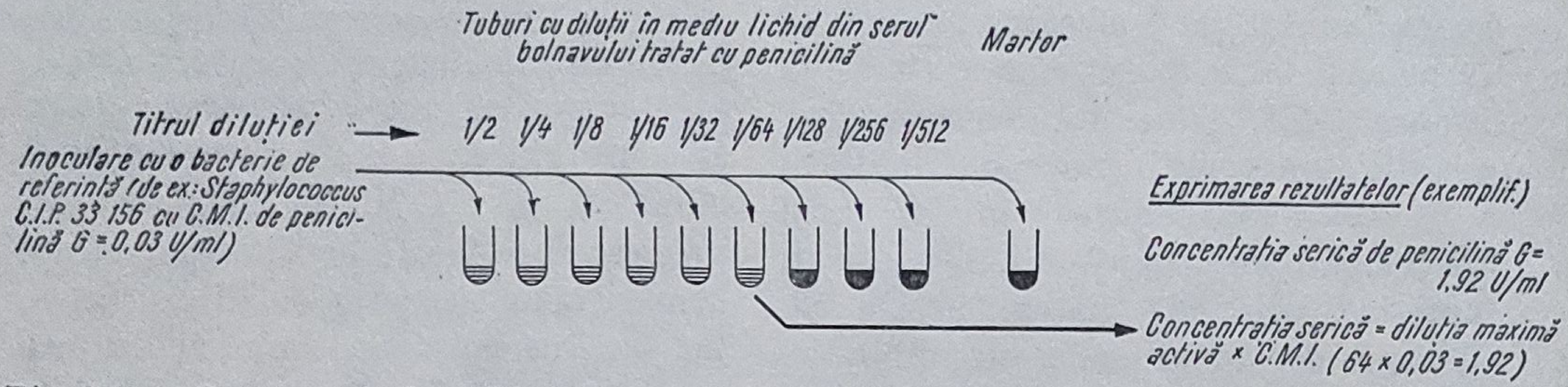


Fig. 3.4. — Dozarea unui antibiotic în ser sau lichid cefalorahidian prin metoda diluțiilor în mediu lichid.

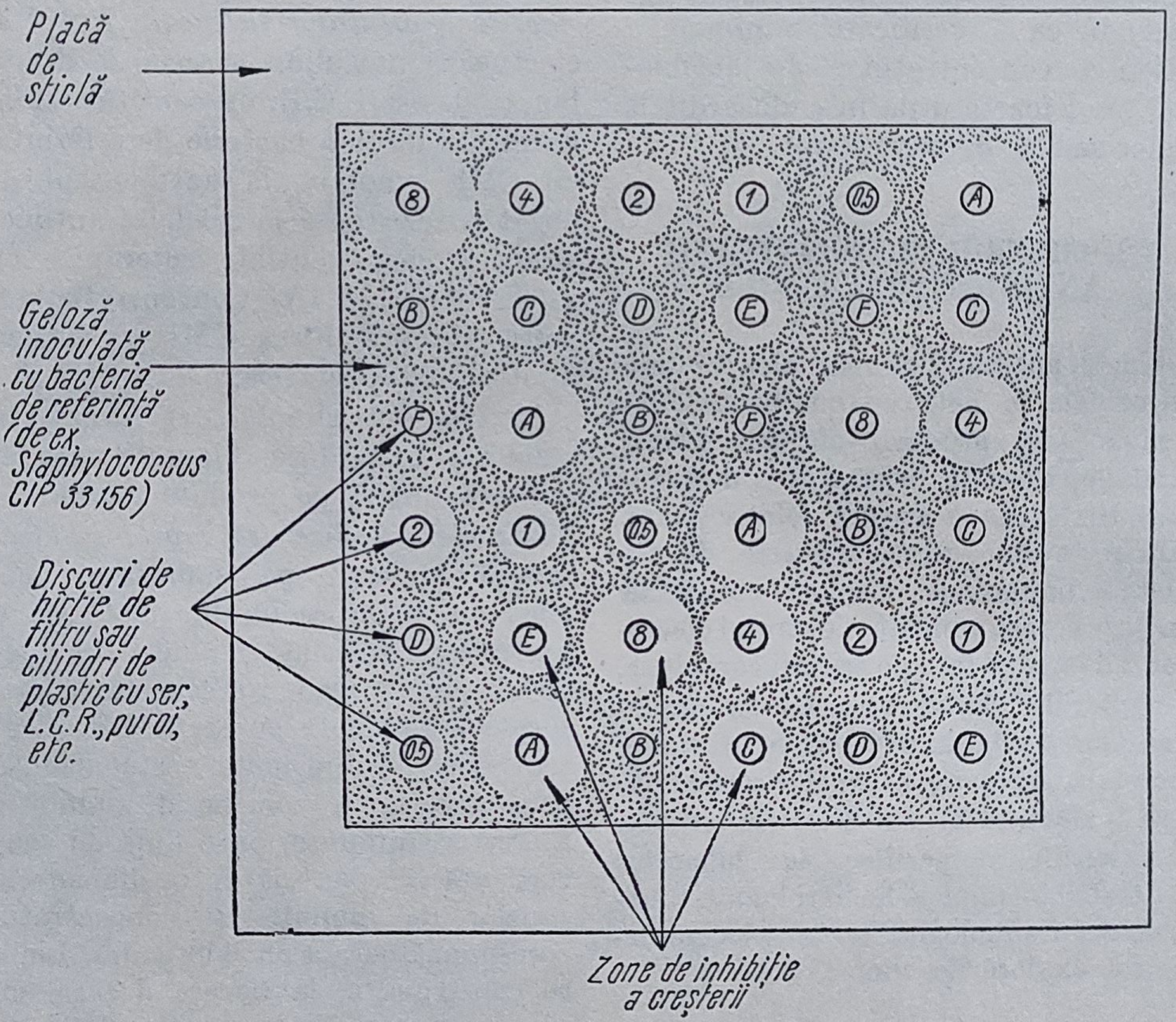


Fig. 3.5. — Dozarea unui antibiotic în ser, lichid cefalorahidian, puroi, urină etc. prin metoda difuzimetrică exactă. Tehnica generală a dozării.

Inocularea se face ca la *fig. 2.1.* Serurile de testat și diluțiile scării etalon de antibiotice sînt aplicate pe suprafața gelozei inoculate prin îmbibare în discuri cu diametru de 6 mm confecționate din hîrtie de filtru (sau sugativă) sau aspirare prin capilaritate în cilindri de plastic de 5 × 3 mm („paie" pentru limonadă). *A, B, C, D, E, F:* seruri recoltate de la bolnavi la diferite intervale de la administrarea antibioticului. 8; 4; 2; 1; 0,5 μg (U)/ml: diluții în bulion sau în ser uman normal din același antibiotic, formînd scara etalon după care se construiește curba standard de concordanță dintre concentrația antibioticului și diametrul zonei de inhibiție a creșterii bacteriei de referință. Fiecare eșantion de ser și de diluție de antibiotic este aplicat în 3—4 locuri diferite ale plăcii cu geloză, diametrul final al zonelor de inhibiție a creșterii fiind media aritmetică a celor 3—4 zone respective.

de realitate; este aplicată doar în laboratoarele mari sau în scop de cercetare putînd fi folosită și pentru produsele nesterile.

Metoda difuzimetrică orientativă se efectuează aplicînd cilindri din material plastic sau discuri de hîrtie sugativă conținînd produsul patologic de testat pe suprafața unei plăci inoculate cu o bacterie de referință, cu sensibilitate cunoscută la antibiotice. Concentrația aproximativă a antibioticului poate fi dedusă orientativ din mărimea zonei de inhibiție a creșterii, comparată de preferat cu o linie de concordanță similară cu cea de la metoda difuzi-

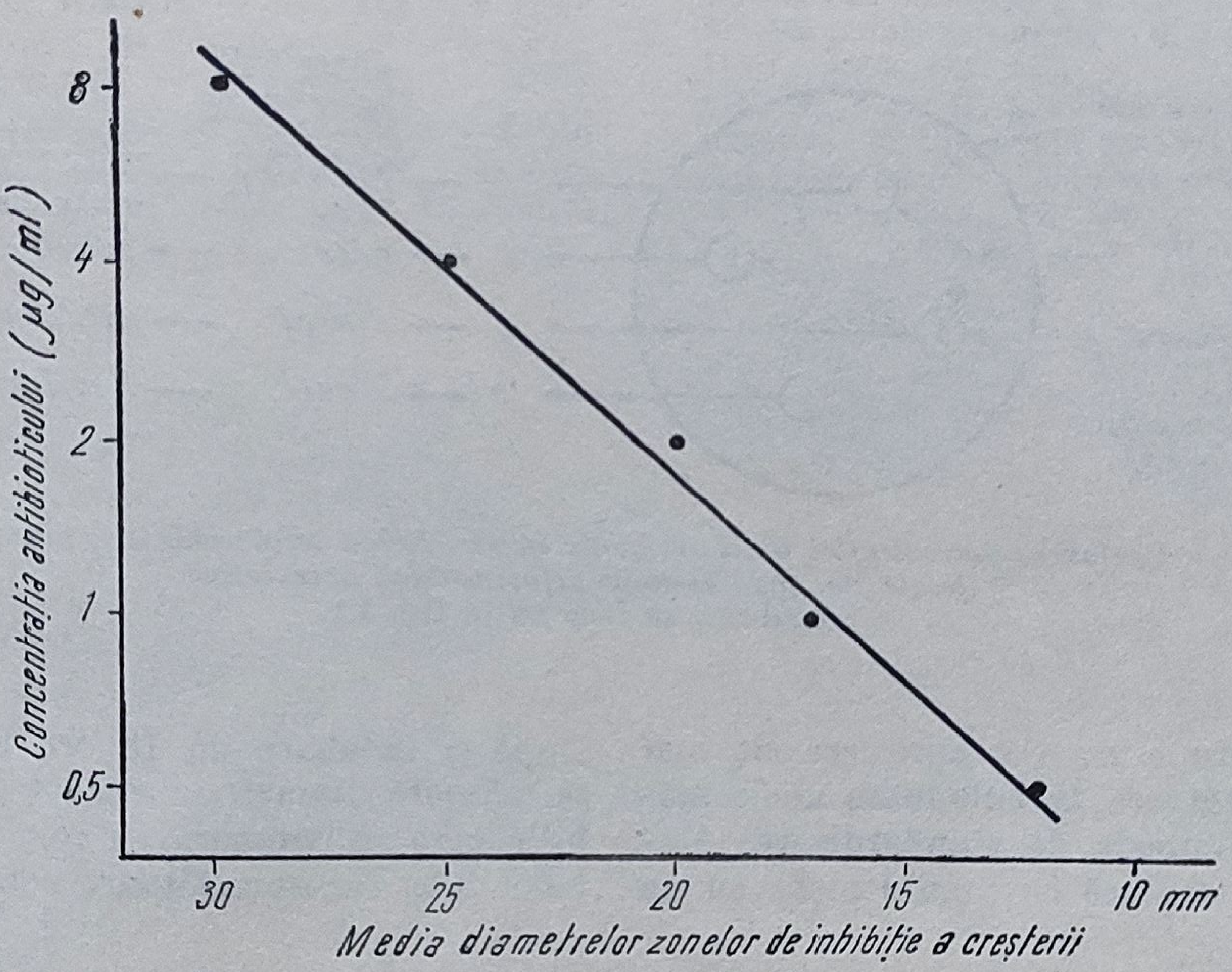


Fig. 3.6. — Dozarea unui antibiotic în ser (lichid cefalorahidian, puroi, urină etc.) prin metoda difuzimetrică exactă. Calcularea concentrațiilor de antibiotice. Se construiește linia standard de concordanță dintre concentrațiile antibioticului din scara etalon și media corespunzătoare a diametrelor zonelor de inhibiție a creșterii bacteriei de referință. Inscrierea se face pe coordonate semilogaritmice. Se raportează media diametrelor zonelor de inhibiție produse de fiecare ser pe linia standard de concordanță.

Exprimarea rezultatelor (exemplificare)

Serurile	*Diametrul zonei de inhibiție*	*Concentrația antibioticului (µg/ml)*
A	29	
B	0	0
C	24,2	4,1
D	11,3	0,5
E	17,8	0,8
F	0	0

metrică exactă, construită cel puţin o dată pentru bacteria de referinţă şi pentru antibioticul respectiv (fig. 3.7.).

Metoda este foarte simplă, necesită cantităţi foarte mici de produs de cercetat (de exemplu, sînge din pulpa degetului), se poate aplica şi pe produse nesterile, dar rezultatele sînt foarte aproximative.

Pentru a avea o apreciere cît mai satisfăcătoare, trebuie luate unele măsuri minimale de standardizare. Astfel, pe o placă cu fundul plat, cu un strat de geloză gros de 3 mm, se inoculează un stafilococ de referinţă (ATCC 65.38 P sau CIP 53. 156) şi se aplică 3—4 cilindri de plastic cu diametrul şi înălţimea de 5—6 mm (sau discuri cu diametrul de 6 mm confecţionate din hîrtie sugativă), conţinînd serul sau L.C.R. în care trebuie apreciată concentraţia de antibiotic.

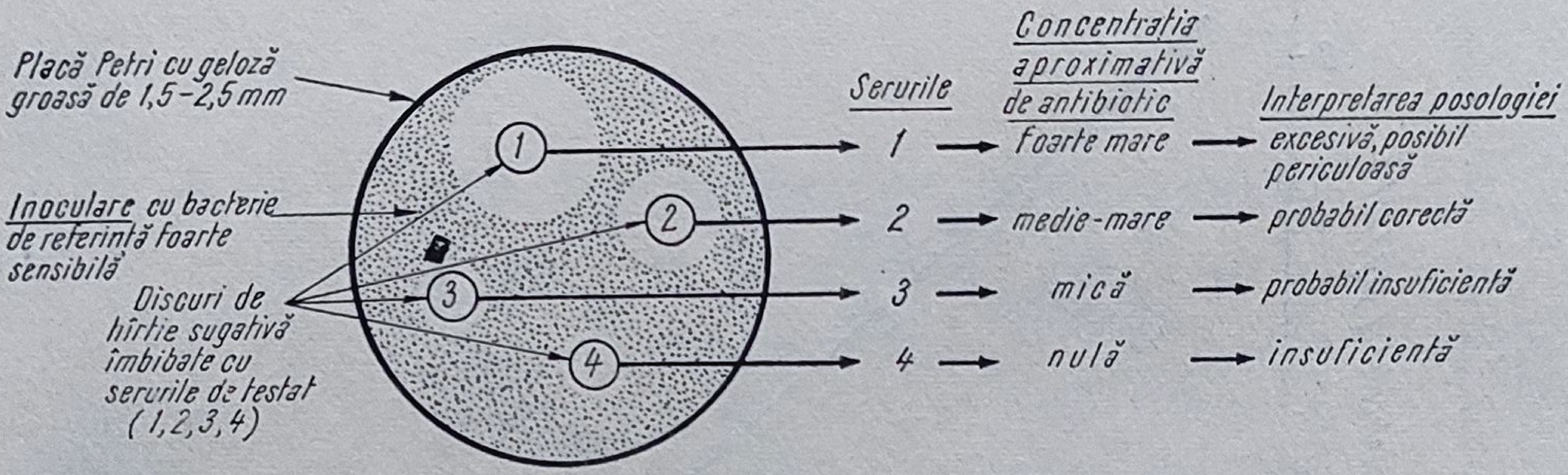


Fig. 3.7. — Evaluarea concentraţiei unui antibiotic în ser, lichid cefalorahidian, puroi, urină, fecale etc. prin metoda difuzimetrică orientativă.
Inocularea se face ca la fig. 2.1.

După o incubare de 18 ore la 35°C se măsoară diametrele zonelor de inhibiţie care se compară cu cele din tabelul 3.I., corespunzătoare concentra-

Tabelul 3.I.

Determinarea concentraţiilor periculoase de antibiotice prin metoda difuzimetrică orientativă

Antibioticul	Gentamicină	Kanamicină	Streptomicină	Penicilină
Produsul	ser	ser	ser	L.C.R.
Concentraţii maxime permise (µg/ml)	12—15	30—40	60—70	10 U.
Diametre ale zonelor de inhibiţie, aproximativ corespunzătoare (mm)	20—22	24—26	7—9	28—30

ţiilor maxime permise. Pentru o evaluare mai exactă este necesară compararea acestor diametre cu cele produse, în condiții similare, de concentrații cunoscute din același antibiotic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bell S. M., Wood R. — An antibiotic assay method, J. med. Lab. Technol., 1968, *25*, 27.

Bennett J. V., Brodie J. L., Benner E. J., Kirby W.M.M. — Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, Appl. Microb., 1966 *14*, 170.

Căruntu F. — Metode practice de dozare a antibioticelor și chimioterapicelor în sînge și diverse produse patologice, Viața med. (Buc.), 1969, *16*, 183.

Chabbert Y., Boulingre H. — Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique, Rev. franç. Etudes clin. biol., 1957, *2*, 636.

Klastersky J., Daneau D., Swings G., Weerts D. — Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections, J. infect. Dis., 1974, *129*, 187.

Pien F. D., Vosti K. L. — Variation in performance of the serum bactericidal test, Antimicrob. Agents & Chemother., 1974, *6*, 330.

4

ANTIBIOTICOTERAPIA LA BOLNAVII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ

În insuficiența renală acută (organică sau funcțională) sau în cea cronică, antibioticoterapia poate deveni periculoasă prin cumularea în organism a unor concentrații mari de antibiotice sau de metaboliți toxici pentru diferite organe. Infecția trebuie și poate fi totuși tratată și în această situație cu antibiotice, cu riscuri foarte mici în privința efectelor adverse, dacă se modifică corespunzător schemele terapeutice și dacă se efectuează unele controale de laborator.

4.1. METODELE DE MODIFICARE A SCHEMELOR TERAPEUTICE

Antibioticele se pot împărți în mai multe categorii, în funcție de gradul de cumulare periculoasă și de modalitatea lor de aplicare în insuficiența renală (tabelul 4.I.), existînd însă multe particularități pentru fiecare în parte. Cumularea medicamentelor depinde de timpul de înjumătățire (T_{50}), specific fiecăruia, timp direct proporțional cu *clearance*-ul creatininei endogene (Cl_{cr}) — mai ales la cele cu eliminare renală — cu intervalul dintre administrări (I) și cu doza de administrare (D).

Modificările schemelor terapeutice se fac prin *mărirea intervalelor*, prin *scăderea dozelor* sau *prin ambele metode combinate*.

Metodele de modificare a schemelor terapeutice sînt *indirecte*, bazate pe stabilirea Cl_{cr} sau *directe*, bazate pe dozarea concentrațiilor de antibiotice realizate în ser la bolnavul respectiv.

4.1.1. METODELE INDIRECTE DE CONDUCERE A TERAPIEI

Sînt cele mai folosite, datorită accesibilității lor, dar, totodată, sînt și cele mai supuse erorilor. Diferitele metode indicate mai jos nu dau rezultate identice, ele avînd doar o valoare orientativă. Pot fi folosite în

Tabelul 4.1.

Clasificarea antibioticelor după modalitatea de aplicare în insuficienţa renală

Tip	Eliminare	Toxicitate potenţială	Antibiotice	Modificarea schemei terapeutice	Observaţii
I	Preponderent renală	Foarte mare	Aminoglicozide: Gentamicină, Tobramicină, Sisomicină, Kanamicină, Streptomicină; Polipeptide: Polimixină B, Colistină; Vancomicină; Antimicotice: Amfotericină B, 5-fluorocitozin; Cefalosporine (unele): Cefaloridină, Cefalexină; Nitrofurantoin; Cicloserină	Foarte mare: mărirea intervalelor sau scăderea dozelor	Se pot folosi cu multă prudenţă în insuficienţa renală, controlînd concentraţiile sanguine sau, cel puţin, creatinina serică. Asocierea aminoglicozidelor cu cefalosporine, furosemid sau acid etacrinic creşte toxicitatea
II	În foarte mare măsură renală	Moderată	Peniciline: Penicilină G, Oxacilină, Meticilină, Ampicilină, Carbenicilină; Cefalosporine (unele): Cefalotină, Cefazolină; Lincosanide: Lincomicină, Clindamicină; Macrolide: Eritromicină; Cotrimoxazol; Antituberculoase: Etambutol, Etionamidă, Pirazinamidă, PAS	Mică/moderată: scăderea dozelor	Sînt antibioticele de elecţie în insuficienţa renală, putînd fi folosite cu precauţii moderate. Nu este necesară, de obicei, dozarea concentraţiilor serice. Penicilina G şi carbenicilina sînt cele mai puţin periculoase din acest grup. Cotrimoxazolul trebuie administrat cu prudenţă

(Continuare) *Tabelul 4.I.*

Tip	Eliminare	Toxicitate potențială	Antibiotice	Modificarea schemei terapeutice	Observații
III	Variabilă după antibiotic	Mică	Tetracicline (unele): Doxiciclină, Minociclină; Acid nalidixic; Acid fusidic; Novobiocină; Rifampicină; Izoniazidă	Foarte mică: reducerea moderată a dozelor (eventual)	Sînt antibiotice de elecție în insuficiența renală; se folosesc aproape fără precauții. Doxiciclina și minociclina nu cumulează deloc. Acidul nalidixic este puțin toxic, dar nu se concentrează în urină
IV	În mare măsură renală	Foarte mare	Tetracicline: Tetraciclină, Oxitetraciclină, Rolitetraciclină; Cloramfenicol; Sulfamide (cele mai multe)	Foarte mare: mărirea intervalelor sau scăderea dozelor	Se evită aplicarea lor în insuficiența renală. La cloramfenicol se acumulează metaboliți inactivi pe bacterii, dar posibili medulotoxici. Tetraciclinele pot agrava mult insuficiența renală

tratamente scurte, mai ales cu antibiotice puțin toxice, și în cazul variațiilor mici, lente (spontane sau terapeutice) ale funcției renale.

Clearance-ul *creatininei* (filtratul glomerular exprimat în ml/min.) se calculează după ecuația:

$$Cl_{cr} = \frac{U \times V}{P} \quad (1)$$

în care U este concentrația creatininei în urina din 24 de ore (mg/100 ml); V este volumul urinar (ml/minut), iar P concentrația serică (plasmatică) a creatininei (mg/100 ml). Rezultatul obținut este corectat la suprafața corporală standard de 1,73 m², cunoscînd suprafața corporală a bolnavului (după nomograme construite în funcție de talie și greutate) (fig. 4.1.) cu ajutorul ecuației:

$$Cl_{cr}\ \text{corectat} = \frac{1{,}73 \times Cl_{cr}\ \text{al bolnavului}}{\text{suprafața bolnavului}} \quad (2)$$

Clearance-ul creatininei poate fi dedus aproximativ și din simpla cunoaștere a concentrației creatininei serice, după tabele sau nomograme (tabelul 4. II., fig. 4.2.).

4.1.1.1. MĂRIREA INTERVALELOR DINTRE ADMINISTRĂRI

Mărirea intervalelor dintre administrări fără modificarea dozei de antibiotic pe fiecare administrare este metoda cea mai folosită. Intervalul ajustat (IA) se calculează după ecuația:

$$IA = \frac{IN \times T_{50}A}{T_{50}} \quad (3)$$

în care IN este intervalul normal; $T_{50}A$ este timpul de înjumătățire actual corespunzător *clearance*-ului creatininei la bolnavul în cauză, iar T_{50} este timpul de înjumătățire normal al antibioticului respectiv (tabe-

Tabelul 4.II.

Evaluarea gradelor de insuficienţă renală

Gradul insuficienţei renale	*Clearance*-ul creatininei endogene (ml/minut)	Creatinina serică (mg/100 ml)	Funcţie renală păstrată din normal (%)	Manifestări clinice
Uşor	120—50 50—25	<1,3 1,3—2,5	>50 50—25	0 0
Mediu	25—5	2,5—10	25—10	poliurie, nicturie, sete
Grav	5—2	>10	<10	oligurie

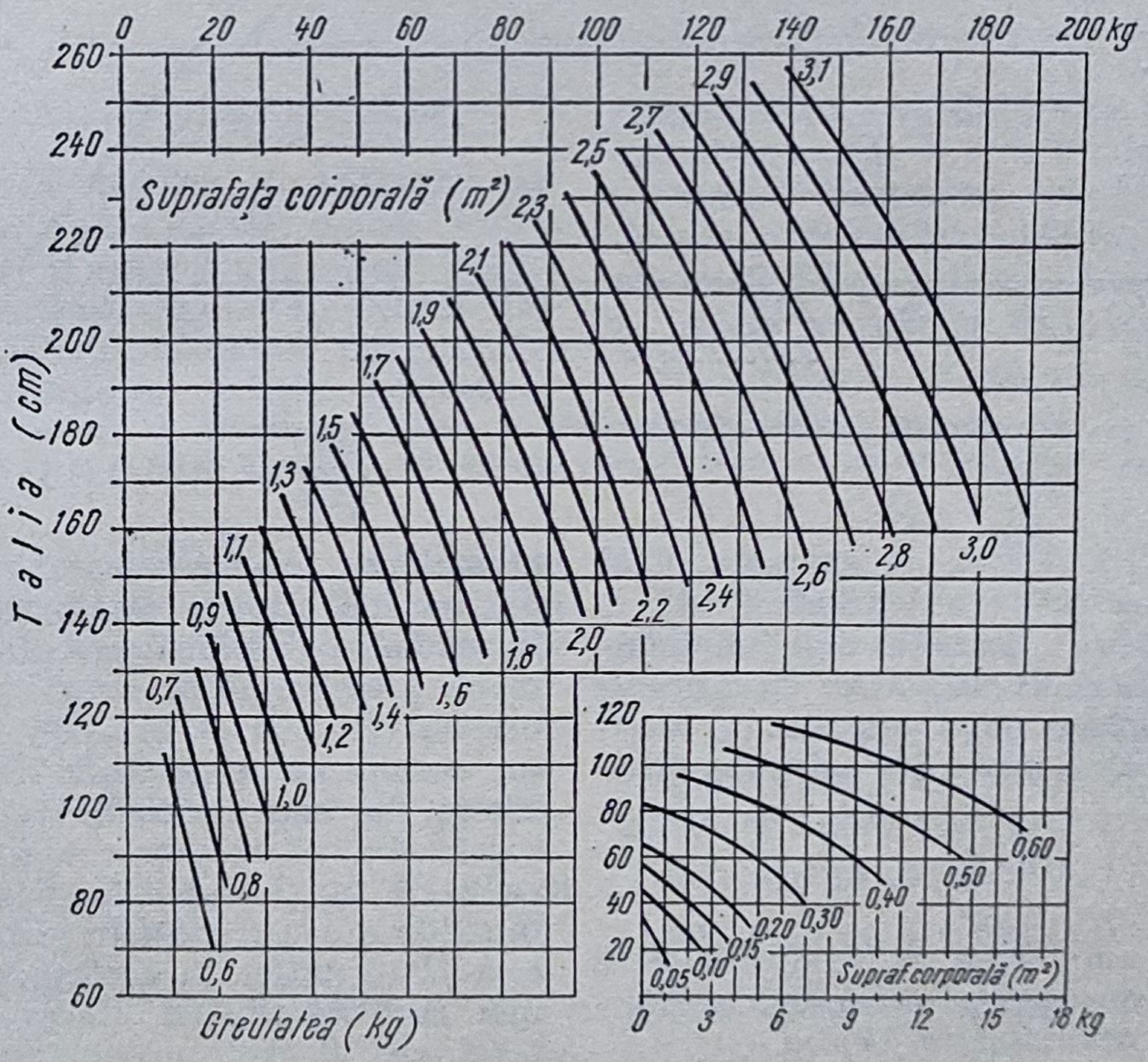


Fig. 4.1. — Nomogramă pentru determinarea suprafeţei corporale (pentru recalcularea clearance*-ului creatininei la suprafaţa standard de 1,73 m²).*

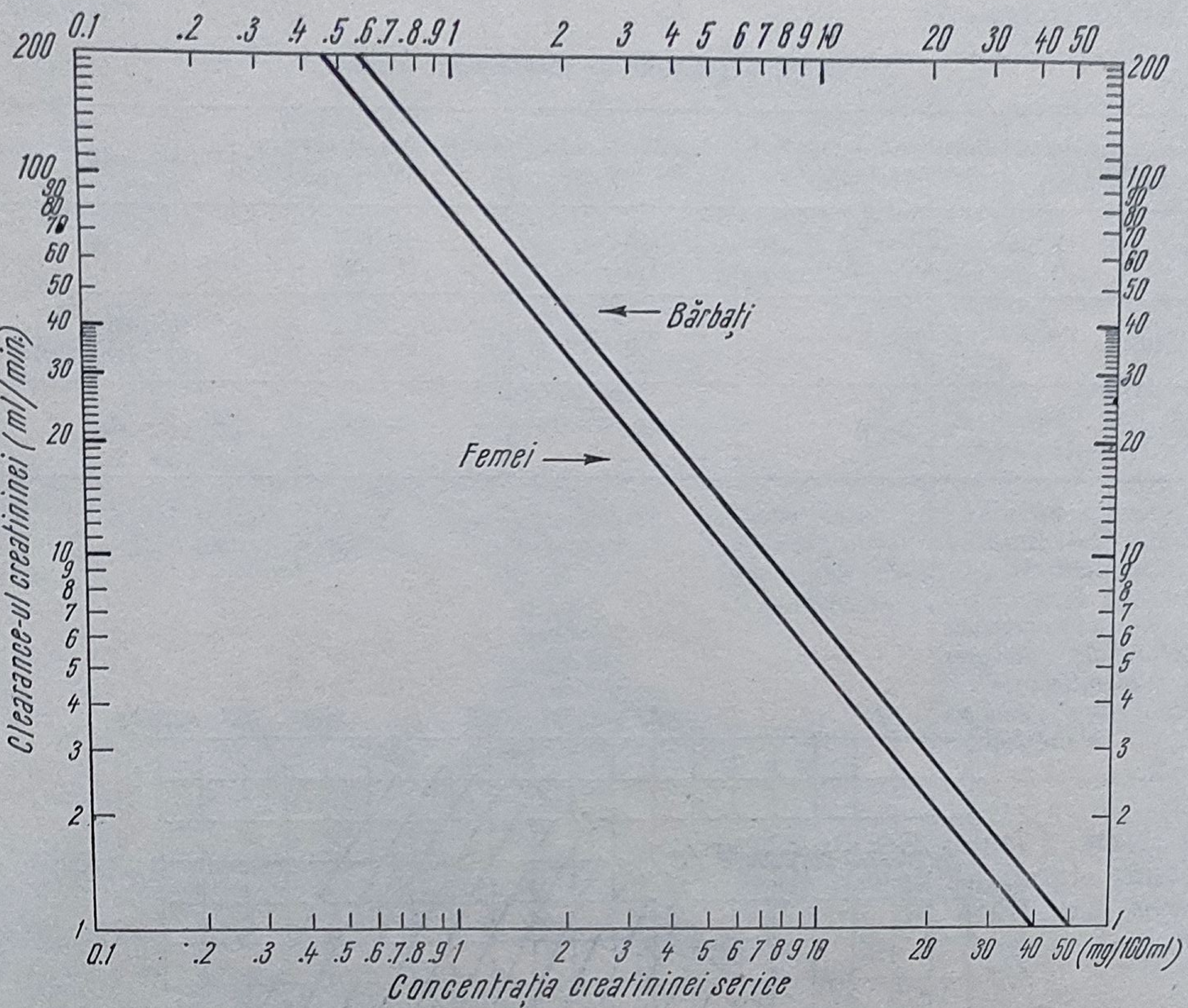


Fig. 4.2. — *Nomogramă pentru aprecierea* clearance-*ului creatininei în funcţie de concentraţia cratininei serice, în cazul în care aceasta este constantă de la o zi la alta.*

lul 4. III.). Astfel, de exemplu, dacă ampicilina ar trebui administrată la fiecare 6 ore la un bolnav cu funcţie renală normală, la un bolnav cu *clearance* al creatininei de 30 ml/minut, intervalul ajustat reiese din aplicarea ecuaţiei (3):

$$IA = \frac{6 \times 2{,}8}{1{,}2} = 14 \text{ ore}$$

Deci, ampicilina va fi administrată în doză normală pe priză, dar la intervale de aproximativ 14 ore.

În cazul gentamicinei, tobramicinei şi sisomicinei — antibioticele cele mai periculoase în insuficienţa renală — T_{50} normal este de cca 2 ore. T_{50} de la un bolnav poate fi calculat aproximativ prin înmulţirea creatininei plasmatice (mg/100 ml) cu 3. Astfel, la un bolnav cu o creatinină serică de 2 mg, T_{50} va fi de circa 4 ore. Intervalele dintre administrări sînt egale cu 2—3 T_{50} şi ele pot fi calculate prin înmulţirea concentraţiei creatininei serice cu 8. Astfel, la acelaşi bolnav de mai sus, intervalele dintre administrări vor fi de aproximativ 16 ore (în loc de 8 ore), cu doze normale la fiecare priză.

Tabelul 4.III.

Timpul de înjumătăţire al antibioticelor (ore) în insuficienţa renală de diferite grade

	Clearance-ul creatininei endogene (ml/min/1,73 m².)				
	Normal	60	30	10	0
Ampicilină	1,2	1,8	2,8	4,4	6,4
Carbenicilină	0,8	1,2	1,9	3,7	23,3
Cefaloridină	1,8	2,7	4,8	9,3	23,3
Cefalotină	0,5	0,8	1,5	3,5	11,7
Cloramfenicol	2,3	2,7	3	3,3	3,5
Colistină	2,3	3,6	6,7	14	35
Eritromicină	1,4	2	3	4,2	5,4
Gentamicină	2,3	3,7	7	15,5	70
Kanamicină	2	3,2	6,1	15,5	70
Lincomicină	4,7	6,4	8,2	10	11,7
Oxacilină	0,5	0,7	1	1,5	2
Penicilină G	0,5	0,8	1,6	4,1	23,3
Polimixină B	4,4	6,7	11,7	20	35
Rolitetraciclină	11,6	15,5	23,3	28	35
Streptomicină	2,6	4,2	7,8	17,5	70
Vancomicină	5,8	9,3	17,5	41,2	233

4.1.1.2. SCĂDEREA DOZELOR

Scăderea dozelor cu păstrarea intervalelor dintre ele este o altă metodă de corectare a posologiei în insuficienţa renală. Prima doză este normală. Dozele următoare corectate (DC) se calculează conform ecuaţiei următoare:

$$DC = DN \times \frac{K\%C}{K\%} \qquad (4)$$

în care DN este doza normală, iar K%C (corectat) şi K% (normal) sînt două constante ale ratei generale de eliminare a medicamentului din organism (exprimate în % pe oră) care sînt direct proporţionale cu *clearance*-ul creatininei bolnavului în cauză, respectiv cu cel normal. K% este redat în tabelul 4.IV., iar K% C se calculează din ecuaţia:

$$K\%C = a + b \times Cl_{cr} \qquad (5)$$

în care a este o mărime ce reprezintă acea porţiune a constantei ratei de eliminare care se datoreşte pierderilor extrarenale, iar b este o mărime care reprezintă porţiunea constantei ratei de eliminare datorată pierderilor renale ale medicamentului. Constantele a şi b se găsesc în tabelul 4.IV.

K% permite şi calcularea T_{50} corespunzător, prin ecuaţia:

$$T_{50} = \frac{69,3}{K\%} \qquad (6)$$

Un bolnav cu un *clearance* al creatininei de 30 ml/minut — deci care ar trebui să primească ampicilină 1 g la 6 ore — va primi o cantitate corectată de antibiotic, la acelaşi interval, calculată după cum urmează mai jos.

Din ecuaţia (5) rezultă:

$$K\%C = 11 + 0,59 \times 30 = 28,7$$

care aplicat în ecuaţia (4), indică:

$$DC = 1g \times \frac{28,7}{70} = 0,4 \text{ g}$$

Tabelul 4.IV.

Ajustarea dozelor de antibiotice în funcţie de clearance-ul creatininei endogene

Antibiotic	K% C = a + b × Cl_{cr} (%pe oră)		K% normal (%pe oră)
	a	b	
Ampicilină	11	0,59	70
Carbenicilină	6	0,54	60
Cefalexină	3	0,67	70
Cefaloridină	3	0,37	40
Cefalotină	6	1,34	140
Cloramfenicol	20	0,10	30
Colistină	8	0,23	31
Doxiciclină	3	0	3
Eritromicină	13	0,37	50
5-fluorocitozină	0,7	0,243	25
Gentamicină	2	0,28	30
Izoniazidă (inactivatori rapizi)	34	0,19	53
Izoniazidă (inactivatori lenţi)	12	0,11	23
Kanamicină	1	0,24	25
Lincomicină	6	0,09	15
Meticilină	17	1,23	140
Oxacilină	35	1,05	140
Penicilină G	3	1,37	140
Polimixină B	2	0,14	16
Rolitetraciclină	2	0,04	6
Streptomicină	1	0,26	27
Sulfadiazină	3	0,05	8
Sulfametoxazol	7	0	7
Tetraciclină	0,8	0,072	8
Trimetoprim	2	0,04	6
Vancomicină	0,3	0,117	12

La acest bolnav, prima doză va fi de 1 g, iar următoarele de 0,4 g, administrate la fiecare 6 ore interval.

În cazul gentamicinei, tobramicinei şi sisomicinei, doza ajustată poate fi calculată cu aproximaţie şi prin împărţirea dozei normale la concentraţia creatininei serice. Deci, un bolnav care ar trebui să primească, la o funcţie renală normală, 80 mg de antibiotic la fiecare 8 ore, va primi — în cazul în care are o creatinină serică de 2 mg/100 ml — o primă doză de 80 mg şi, apoi, numai cîte 40 mg la fiecare 8 ore.

4.1.2. METODELE DIRECTE DE CONDUCERE A ANTIBIOTICOTERAPIEI

La bolnavii cu insuficienţă renală, metodele directe sînt cele mai puţin expuse erorilor, dar sînt mai laborioase, deoarece necesită dozări repetate ale antibioticelor în ser, efectuate cu metode rapide, care să permită ajustarea posologiei în timp util.

Metodele directe trebuie să completeze metodele indirecte, mai ales în cazul tratamentelor prelungite la bolnavii cu insuficienţă renală persistentă pe parcursul terapiei, la bolnavii cu anurie şi la cei trataţi prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Concentrațiile care nu trebuie depășite sînt: pentru gentamicină, tobramicină și sisomicină 12—15 μg/ml ser; pentru kanamicină 30 μg/ml ser; pentru streptomicină 70 μg/ml ser; pentru penicilină 10 U/ml L.C.R. Informații orientative pot fi obținute prin metoda difuzimetrică, foarte simplă, descrisă anterior.

Bolnavii cu insuficiență renală vor primi, astfel, o primă administrare cu o doză normală de antibiotic, următoarele fiind ajustate, ca interval sau doză (sau din ambele puncte de vedere), în funcție de concentrațiile serice realizate, ținînd seamă de concentrațiile impuse de CMI a bacteriei etiologice, precum și de cele periculoase terapeutic.

În cazul gentamicinei, tobramicinei și sisomicinei, *concentrația serică maximă (μg/ml) după o doză unică* poate fi prevăzută aproximativ din înmulțirea dozei unice (mg/kg) cu 4. Astfel-

Tabelul 4.V.

Dializabilitatea antibioticelor prin hemodializă și dializă peritoneală

Antibiotic	Hemodializă	Dializă peritoneală
Aminoglicozide:		
Gentamicină	+	+
Tobramicină	+	+
Sisomicină	+	+
Kanamicină	+	+
Streptomicină	+	+
Polipeptide:		
Colistină	±	±
Polimixină B	?	—
Peniciline:		
Penicilină G	+	+
Oxacilină	±	±
Meticilină	±	±
Ampicilină	+	±
Carbencilină	+	±
Cefalosporine:		
Cefaloridină	+	±
Cefalotină	+	±
Tetracicline:		
Tetraciclină	+	±
Rolitetraciclină	+	?
Doxiciclină	—	—
Cloramfenicol	+	+
Lincosanide:		
Lincomicină	+	+
Clindamicină	+	+
Rifampicină	+	+

după o injecţie unică de 1,5 mg/kg este de aşteptat să se realizeze o concentraţie maximă de 6 μg/ml ser, care este satisfăcătoare pentru cele mai multe infecţii produse de bacilii gramnegativi (cu excepţia bacteriei *Pseudomonas aeruginosa* şi a unor tulpini de *Serratia marcescens* şi *Proteus* sp.). Concentraţiile maxime obţinute după administrări unice nu sînt influenţate de gradul insuficienţei renale, dar T_{50} este prelungit proporţional.

4.1.3. HEMODIALIZA ŞI DIALIZA PERITONEALĂ

Prin hemodializă şi dializă peritoneală se pot epura în mod variat diversele antibiotice (tabelul 4.V.). Acest fapt are două aplicaţii practice.

În primul rînd, concentraţiile excesive de antibiotice dializabile, realizate la bolnavii cu insuficienţă renală, pot fi scăzute prin aceste metode.

În al doilea rînd, pentru a fi menţinute concentraţiile serice dorite, posologia trebuie corectată prin adaos de antibiotice în cursul dializei şi la sfîrşitul ei, atunci cînd bolnavii sînt trataţi cu antibiotice dializabile.

Deoarece există mari variaţii în concentraţiile sanguine realizate la bolnavi în urma dializei, corectarea posologiei se poate face în mod satisfăcător numai prin dozarea antibioticelor în ser, la sfîrşitul şedinţelor de dializă.

În infecţiile urinare ale bolnavilor cu insuficienţă renală, concentraţiile urinare de antibiotice care-şi exercită efectul antibacterian în urină sînt deseori insuficiente în cazul nitrofurantoinului, acidului nalidixic, sulfamidelor. În aceste situaţii vor fi preferate antibioticele care acţionează şi prin concentraţiile realizate în parenchimul renal, cum sînt aminoglicozidele, care pot fi folosite cu precauţiile amintite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Antibacterial agents in renal failure, Brit. med. J., 1971, *1*, 621.

Biswanger U. — Konservative Therapie bei chronischen Niereninsuffizienz, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 734.

Cutler R. E., Gyselynck A. M. şi colab. — Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life, J. Amer. med. Ass., 1972, *219*, 1 037.

Dettli L. — Arzneimittelelimination bei Niereninsuffizienz, Schweiz. Rundschau Med., 1973, *62*, 43.

Hitzenberger G. — Antibiotikotherapie bei gestörter Nierenfunktion, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 805.

Lüthy R., Siegenthaler W. — Die Dosierung von Antibiotika bei Niereninsuffizienz, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 740.

Mosegaard A., Welling P. G., Tse F.L.S., Madsen P. — Treatment with sisomicin of complicated urinary tract infections in patients with varying degrees of renal function impairment. Pharmacokinetics and dosage adjustement, Infection, 1975, *3*, 143.

Naber K. G., Westenfelder S. R., Madsen O. — Pharmacokinetics of the aminoglycoside antibiotic tobramycin in human, Antimicrob. Ag. & Chemother., 1973, *3*, 469.

Spring P., Bürgi M. — Eliminationskinetik des Gentamicins bei Niereninsuffizienz, Schweiz. Rundschau Med., 1973, *62*, 46.

Wagner J. G. — Relevant pharmacokinetics of antimicrobial drugs, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 479.

5

ANTIBIOTICOTERAPIA INFECȚIILOR BACTERIENE ALE NOU-NĂSCUȚILOR

Infecţiile bacteriene la nou-născuţi au de multe ori o evoluţie gravă, atipică, înşelătoare. Antibioticoterapia corectă, cu rol hotărîtor, trebuie să fie promptă, cu antibiotice cît mai bine adaptate la agentul etiologic, preferabil bactericidă, dar nu excesivă, pentru a fi evitate fenomenele severe care pot fi tot atît sau chiar mai periculoase decît infecţia însăşi.

Particularităţile fiziologice ale nou-născutului, mai accentuate la prematuri şi în rapidă modificare pe măsură ce copilul creşte, sînt criterii foarte importante în alegerea antibioticelor şi a posologiei optimale.

Nou-născutul este în mare măsură *imatur imunologic*, cu receptivitate crescută la infecţii, inclusiv la cele produse de bacterii „oportuniste", care de obicei sînt nepatogene pentru copiii mai mari.

Totodată, există şi o *imaturitate fiziologică* a sistemelor enzimatice, a funcţiilor renale şi hepatice (detoxifierea, glicuronoconjugarea, acetilarea, metilarea etc.) şi a celor de transport metabolic. Nou-născutul are un volum mai mare de lichide extracelulare, centrii respiratori sînt insuficient stabilizaţi, durata vieţii hematiilor este mai redusă, aciditatea gastrică mai mică, permeabilitatea digestivă şi cea meningiană mai mari, sensibilitatea la bilirubina conjugată a sistemului nervos central mai mare, mai ales în condiţii de acidoză.

Posologia particulară a antibioticelor este dictată de timpul de înjumătăţire (T_{50}), care este mai mare la nou-născut, invers proporţională cu vîrsta, scăzînd însă repede în primele săptămîni după naştere. Aceasta face necesară o posologie mai redusă iniţial şi intensificată în săptămînile următoare.

Farmacocinetica antibioticelor la nou-născut este mult modificată de particularităţile fiziologice amintite. Caracterele ei nu pot fi deduse „logic" din datele cunoscute de la adult şi copiii mai mari, ci doar din cercetările recente făcute în acest domeniu.

Există diverse *modalităţi de calculare aproximativă a dozelor pentru copii*, care însă furnizează date deseori nepotrivite pentru nou-născuţi.

Unele metode se conduc după *vîrstă*, făcînd uz de ecuaţia (DC = doza pentru copil):

$$DC = \frac{\text{vîrsta} \times \text{doza pentru adult}}{\text{vîrsta} \times 6}$$

Altele recomandă la copil *o anumită proporţie din doza pentru adult*, după cum urmează: la nou-născut — 1/10, la 3 luni — 1/6, la 6 luni — 1/5, la 1 an — 1/4, la 3 ani — 1/3, la 6—9 ani — 1/2, la 10—13 ani — 2/3.

Alte metode mai precise, se conduc după *suprafaţa corporală a copilului*, rezultată din nomograme. Doza pentru copil se calculează din ecuaţia:

$$DC = \frac{\text{Doza pentru adult} \times \text{suprafaţa corporală a copilului}}{\text{Suprafaţa corporală medie a adultului } (1{,}73\ m^2)}$$

Mai recomandabilă este orientarea după tabelul 5.I.

Efectele adverse înregistrate recunosc mecanisme variate, deseori mixte: toxice, imunologice, prin dezechilibre biologice (perturbări în ecologia florei normale, disvitaminoze ş.a.), bacterioliză, interferenţă medicamentoasă etc.

Unele antibiotice trebuie evitate la nou-născut şi mai ales, *la prematur* sau folosite *cu foarte mare prudenţă*, din cauza accidentelor grave pe care le pot produce.

Astfel, cloramfenicolul supradozat poate realiza concentraţii serice foarte mari datorită insuficienţei glicuroniltransferazei. El inhibă în aceste condiţii citocromoxidaza mitocondrială, putînd produce gravul „sindrom cenuşiu" — refuzul suptului, vărsături, distensie abdominală, somnolenţă, hipotonie, hipotermie, coloraţie cenuşie a tegumentelor şi colaps circulator—care duce la moarte în cîteva ore sau în 2—3 zile.

Sulfamidele, nitrofuranii, izoniazida, PAS, tiacetazona şi, mult mai rar, penicilinele în doze mari, novobiocina ş.a. pot produce hemoliză şi icter nuclear, mai ales la nou-născuţii cu deficite de 6-glucozofosfatdehidrogenază.

Tetraciclinele se acumulează în oase, putînd determina încetinirea creşterii (efect de obicei reversibil), şi în dinţi (colorare în galben şi demineralizare). Ele mai pot determina hipertensiune intracraniană reversibilă: bombarea fontanelei, edem papilar, strabism. De aceea, tetraciclinele sînt contraindicate în ultimele două trimestre ale sarcinii, la copiii pînă la 3 ani şi în cursul celei de a doua dentiţii.

Tetraciclinele, eritromicina (mai ales propionileritromicina) şi rifampicina se elimină masiv pe cale biliară, putînd fi hepatotoxice la nou-născut, cu precădere la cel icteric.

Aminoglicozidele (neomicina, paromomicina, gentamicina, kanamicina) şi antibioticele polipeptidice (polimixina B, colistina), administrate pe cale digestivă pot fi masiv resorbite la nou-născut, producînd efecte neuro- şi nefrotoxice.

Cotrimoxazolul este contraindicat din cauza riscului crescut de accidente hematologice.

Dozele, calea şi intervalele administrărilor vor fi cît mai bine adaptate la starea fiziologică, la bolile sau complicaţiile asociate, în afara adaptării la etiologia, tipul şi la forma clinică a infecţiei.

Antibioticele de elecţie în infecţiile bacteriene ale nou-născutului sînt *penicilinele* şi *aminoglicozidele*, administrate singure, sau, la nevoie, asociate.

Penicilina G, în doza de 50 000 U.I./kilocorp/24 ore produce concentraţii

Tabelul 5.I.

Posologia orientativă a antibioticelor la nou-născuți

Antibioticul	Calea de administrare							Observații
	Intramuscular		Intravenos		Peroral		Intrarahidian	
	Doza (mg–U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg–U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg–U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg–U.I./24 de ore)	
Ampicilină	50—100	3—4	100—200	3—4	50—100	3—4	3	Intrarahidian, rareori
Carbenicilină	300—400 (500)	4—6	300—400 (500)	4—6	—	—	5	Intrarahidian, rareori
Cefaloridină	7 (15)	3—4	7 (15)	3—4	—	—	3	De obicei, intramuscular
Cefalotină	10 (20)	3—4	10 (20)	3—4	—	—	—	Intravenos, în perfuzii; intramuscular, rău tolerată
Clindamicină	—	—	—	—	8—25	3—4	—	
Cloramfenicol	50 (25, la prematuri)	3—4	20 (15 la prematuri)	3—4	50 (25 la prematuri)	3—4	—	De evitat. Rareori, intramuscular
Colistină	100 000—200 000 U.I.	2—3	—	—	100 000—200 000 U.I.	3—4	10 000—20 000 U.I.	1 U.I. = 0,033 µg colistină bază Intrarahidian se injectează la fiecare 2 zile, pînă la un total de maximum 60 000 U.I. Intravenos, în perfuzie, vehiculat în glucoză 5%
Eritromicină	10	3—4	10—20	2—4	20—40	3—4	—	De evitat
Gentamicină	3—6	2	3—6	2—3	—	—	1 (2)	Antibiotic de *elecție* pentru i.r.

(Continuare) *Tabelul 5.I.*

Antibioticul	Calea de administrare							Observații
	Intramuscular		Intravenos		Peroral		Intrarahidian	
	Doza (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Nr. prizelor/24 ore	Doza (mg—U.I./24 de ore)	
Kanamicină	10—15	2—3	10—15	2—3	50	4—6	2	Intravenos, în perfuzie, vehiculat în soluție salină/glucozată
Lincomicină	10—20	2—3	10—20	2—3	30—60	3—4	—	Intravenos, în perfuzie
Meticilină	100—200	3—4	50—100 (200)	3—4	—	—	3	
Neomicină	—	—	—	—	50	4—6	—	De evitat
Nistatină	—	—	—	—	200 000—400 000 U.I.	4	—	
Oxacilină	20 (50)	2	20 (50)	2	40	3—4	2	
Penicilină G	20 000—100 000 (300 000) U.I.	2—4	20 000—100 000 (300 000) U.I.	2—4	—	—	1 000—2 000 U.I.	Intrarahidian, rareori
Polimixină B	30 000—50 000 U.I.	3—4	15 000—20 000 U.I.	2	100 000—200 000 U.I.	3—4	10 000—20 000 U.I.	1 U.I. = 0,15 μg polimixină sulfat Excepțional parenteral Intrarahidian doar 2—3 administrări
Sisomicină	3—6	2	3—6	2	—	—	—	
Streptomicină	10—40	2—3	—	—	—	—	—	
Tetraciclină și rolitetraciclină	6—12	2	6—12	2	20—40	3—4	—	De evitat
Tobramicină	3—6	2	3—6	2—3	—	—	1 (2)	

serice maxime de cca 80—160 U.I./ml. Această doză, administrată în 2—3 injecţii intramusculare, este mai mult decît suficientă pentru infecţiile cu bacterii sensibile: streptococi (cu excepţia enterococilor), pneumococi, meningococi, stafilococi. Doza trebuie, eventual, mărită doar în unele meningite.

Penicilina-procaină produce concentraţii serice maxime mult mai mici (10—12 U.I./ml. ser), fiind indicată rareori, numai în infecţiile cutanate „minore", cu streptococi sau stafilococi sensibili.

Benzatinpenicilina, în administrare unică de 50 000 U.I./kilocorp, produce concentraţii maxime de cca 1 U.I./ml ser, ea rămînînd dozabilă cca 12 zile. Această penicilină nu este indicată la nou-născut.

Oxacilina, în doză de 20 mg/kilocorp/24 ore, administrată intramuscular în 2 prize, sau de 40 mg/kilocorp/24 ore *per os* în 3—4 prize, produce concentraţii serice maxime în jur de 50 µg/ml ser, practic mai mult decît suficiente pentru toţi stafilococii, făcînd de obicei inutilă asocierea cu aminoglicozidele.

Cloxacilina produce concentraţii mai mari, ceea ce face posibilă folosirea unor doze mai mici decît cele de oxacilină.

Meticilina produce concentraţii asemănătoare cu oxacilina, dar, dată fiind acţiunea sa mai redusă asupra stafilococilor, dozele recomandabile sînt mai ridicate.

Ampicilina, 100 mg/kilocorp/24 ore intramuscular, produce concentraţii serice maxime de cca 80 µg/ml, mai mult decît suficiente pentru infecţiile sistemice cu bacterii sensibile. Doze de 200 mg/kilocorp/24 ore, injectate intravenos, realizează în meningite concentraţii de 20—30 µg/ml L.C.R., suficiente pentru cele mai multe bacterii care produc meningitele purulente neonatale.

Carbenicilina, 100 mg/kilocorp în injecţie intramusculară unică, produce concentraţii în jur de 150 µg/ml ser, suficiente pentru majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* şi *Proteus* sp., bacterii care reprezintă indicaţia ei principală.

Aminoglicozidele sînt deseori folosite din cauza incidenţei relativ mari a infecţiilor produse de bacili enterali aerobi gramnegativi, rezistenţi la ampicilină (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp., *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ş.a.).

Kanamicina, 15 mg/kilocorp/24 ore în 2 injecţii intramusculare, produce concentraţii maxime de cca 30 µg/ml ser, de obicei suficiente terapeutic. În meningite, aceeaşi doză produce concentraţii de 4—6 µg/ml L.C.R., insuficiente pentru unele bacterii. Administrarea intrarahidiană se face doar în lipsa gentamicinei.

Gentamicina şi tobramicina, 2 mg/kilocorp în injecţie unică intramusculară, produce concentraţii maxime de cca 15 µg/ml ser, suficiente pentru aproape toate infecţiile în care este indicată. În meningite, aceeaşi posologie produce o concentraţie în L.C.R. de numai 0,2—3 µg/ml, deseori insuficientă. Injectarea intrarahidiană a 1 mg produce concentraţii de cca 20 µg/ml L.C.R., care — după 24 de ore — mai sînt încă de 1—3 µg/ml.

În general, se preferă *monoterapia*. Asocierile de antibiotice sînt indicate numai în cazurile în care etiologia este necunoscută, în cazul infecţiilor mixte şi a celor cu bacterii foarte rezistente.

Antibioticoprofilaxia este foarte rar indicată, chiar şi la nou-născuţii cu factori de risc sporit, din cauza numeroaselor ei neajunsuri. Se preferă urmărirea atentă şi aplicarea promptă a terapiei, la primele semne de infecţie.

6

IMUNIZAREA PASIVĂ ÎN TERAPIA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

Imunizarea pasivă este relativ mult folosită în *profilaxia* unor infecții virale (rujeolă, rubeolă, varicelă, hepatită acută, rabie ș.a.) sau bacteriene (tetanos). Ea este folosită și în *terapia* infecțiilor toxemice (difterie, botulism, tetanos și, în mai mică măsură, în gangrena gazoasă) și a unor viroze severe (boala Marburg, unele forme de vaccină gravă etc.). Serurile antibacteriene sînt în general depășite de eficiența chimioterapiei.

Anticorpii folosiți au proveniență eterologă (de obicei de la cal) și omologă (umană).

Serurile imune eterologe au avantajul că sînt ieftine, pot fi preparate în concentrație și cantități mari, dar și dezavantajul că proteinele eterologe sînt imunogene și declanșatoare de reacții adverse, unele dintre acestea putînd fi parțial evitate prin purificarea serurilor.

Serurile omologe au avantajul lipsei de reacții adverse, dar și dezavantajul că sînt scumpe, greu de procurat, pot transmite hepatite virale și au, în general, concentrații mici de anticorpi. Imunoglobulinele umane standard sau specifice sînt folosite actualmente aproape exclusiv în locul serurilor native, deoarece au concentrații mai mari de anticorpi și nu transmit virusurile hepatitelor acute.

6.1. PRINCIPII GENERALE DE FOLOSIRE A IMUNIZĂRILOR PASIVE

Oricînd se pune problema unei imunizări pasive trebuie avută în vedere suita de principii enumerate mai jos.

Avantajul general principal al imunizării pasive constă în faptul că este eficace imediat după administrare și nu după un interval de latență, ca în cazul imunizărilor active — indiferent de capacitatea reactogenă imunitară a primitorului —, fiind astfel eficace și la persoanele imunodeprimate.

Dezavantajul general principal constă în durata scurtă a imunității conferite. Anticorpii omologi au timp de înjumă-

tăţire de circa 4 săptămîni, în timp ce anticorpii eterologi au T_{50} numai de o săptămînă la prima administrare şi mai scurt la administrări ulterioare (prin apariţia de anticorpi antiproteină eterologă). Unele reacţii adverse de hipersensibilizare (şocul anafilactic) produse de serurile eterologe pot fi evitate, altele nu (boala serului). Imunoglobulinele umane au dezavantajul că nu pot fi administrate intravenos decît fie sub formă de preparate speciale (acidifiate la pH 4 sau digerate peptic — *Gamavenin*, fapt care le ridică şi mai mult costul), fie cu precauţii speciale de evitare (parţială) a reacţiilor anafilactoide severe posibile (diluate mult în soluţie cloruro-sodică izotonă şi administrate foarte lent).

Motivarea imunoterapiei şi imunoprofilaxiei pasive trebuie foarte bine argumentată, punînd în cumpănă beneficiile scontate cu dezavantajele cunoscute.

Pregătirea — prealabil administrării serului imun — a mijloacelor de terapie intensivă de urgenţă a accidentelor grave ce pot apărea şi la cantităţi minime de ser (trusă de urgenţă) este un alt principiu general.

Investigarea prealabilă a factorilor de risc este obligatorie în cazul serurilor eterologe: *anamneza* pentru depistarea antecedentelor atopice sau de contact anterior cu serul eterolog şi *testele de hipersensibilizare in vivo*, posibil periculoase, sau mai bine, teste *in vitro* de tip RAST pentru alergia la IgE, nepericuloase.

Urgenţa administrării este extremă în utilizarea antitoxinelor, ştiut fiind faptul că ele nu pot neutraliza decît toxinele circulante şi nu şi pe cele fixate pe celule sau ţesuturi. Urgenţa este mare şi în folosirea profilactică a imunizării pasive, unde virusurile pot fi neutralizate doar în prima parte a incubaţiei, cînd încă mai sînt circulante.

Doza este adaptată de obicei empiric, fiind direct proporţională cu greutatea corporală şi — în profilaxie — cu intervalul de la contactul infectant.

Calea de administrare în terapie este mixtă: intravenoasă (pentru serurile native), intramusculară (în nici un caz subcutanată) şi intrarahidiană în tetanos. Administrarea intravenoasă asigură imediat o concentraţie serică neutralizantă eficientă. Serul injectat intramuscular (în coapsă, pentru a putea pune un garou la nevoie) se resoarbe complet în 1—2 (3) zile, iar cel subcutanat mai tîrziu. În scop profilactic, imunizarea pasivă se efectuează intramuscular.

Întreaga cantitate se administrează în doză unică. Fracţionarea pe mai multe zile are o eficacitate mai mică şi poate creşte riscurile de reacţii adverse.

Protejarea bolnavilor sensibilizaţi, prin desensibilizare şi prin medicamente, precum şi urmărirea clinică atentă a tuturor celor imunizaţi pasiv este obligatorie, atît în primele ore, pentru depistarea şi terapia urgentă a accidentelor imediate, cît şi în următoarele 10—12 zile, cînd pot apărea incidente tardive.

Accidentele sînt posibile, chiar dacă s-au luat toate măsurile de precauţie. Cele produse imediat sînt cele mai grave, dar, printr-o terapie corectă aplicată urgent, poate fi evitat un sfîrşit letal.

Persoanele care au primit ser eterolog sînt foarte periclitate la o eventuală readministrare a unui ser preparat pe acelaşi animal şi, totodată, beneficiază mai puţin de pe urma serului, din cauza neutralizării, uneori rapide, a acestuia prin imunizarea nedorită faţă de proteina eterologă respectivă, produsă cu ocazia administrării anterioare. Din

acest motiv, persoanele imunizate pasiv vor fi, cu această ocazie, imunizate activ (vaccinate sau revaccinate) împotriva principalelor boli care ar putea necesita ulterior o nouă administrare de ser eterolog și anume tetanosul și difteria (aceasta din urmă în cazul copiilor).

6.2. PRACTICA ADMINISTRĂRII SERURILOR ETEROLOGE

Pentru scăderea maximă a riscurilor de accidente, este obligatorie parcurgerea etapelor pe care le prezentăm mai jos.

Se începe cu *anamneza* dirijată în scopul de a depista o eventuală administrare anterioară de ser eterolog, precum și afecțiuni alergice în antecedente: alergii alimentare sau medicamentoase, astm, rinită alergică, eczemă etc.

Se efectuează *examenul clinic complet*, insistînd asupra tegumentelor (urticarie, eczemă), a aparatului respirator (semne de spasm bronșic) și cardiovascular.

Se pregătește *trusa de urgență* pentru terapia accidentelor. Ea va conține: adrenalină 1‰, noradrenalină, *Romergan* fiole, hemisuccinat de hidrocortiozn, *Multiglutin*, glucoză 5%, tubulatură pentru perfuzie, seringi, ace, bombă de oxigen, aspirator de secreții, trusă de intubație oro- sau nazolaringiană. Trebuie cunoscute tehnicile respirației gură la gură și a masajului cardiac extern.

Se testează sensibilitatea la ser eterolog prin testul intradermic, începînd cu o diluție foarte mare (1/10 000—1/1 000) în cazul unei administrări anterioare de ser și la persoanele cu afecțiuni de tip alergic, și cu diluții mai mici (1/100) la celelalte persoane. Se injectează intradermic cîte 0,1 ml, la intervale de cîte 30 min., din concentrații din ce în ce mai mari de ser eterolog, diluate în soluție clorurosodică izotonică, pînă se ajunge la ser nativ. În intervale se urmărește eventuala apariție a unei hiperemii sau/și a unui edem local, precum și eventualele reacții generale (tahicardie, dispnee, edeme ale feței, anxietate, hipotensiune arterială etc.). Paralel, se poate aplica și *testul conjunctival:* picurarea în sacul conjunctival a unei picături dintr-o diluție de ser 1/100. Reacția pozitivă este marcată de hiperemie și edem conjunctival și lăcrimare abundentă.

În cazul unei reacții pozitive, se procedează la *desensibilizarea tip Besredka*, începînd cu ultima diluție care nu a fost deloc sau doar slab reactogenă.

La persoanele care nu au primit ser eterolog altădată și care nu au afecțiuni alergice, se poate aplica serul în scop profilactic după schema minimală rapidă de desensibilizare recomandată de Ministerul Sănătății: 0,25 ml ser diluat 1/10 în soluție clorurosodică izotonă injectat subcutanat. Dacă după 30 min. nu apare nici o reacție locală sau generală se injectează 0,25 ml ser nativ subcutanat. După alte 30 min. se injectează 1 ml ser nativ subcutanat. După alte 30 min. se injectează întreaga cantitate stabilită, intramuscular, în coapsă.

Este de preferat ca o jumătate din cantitatea de ser să fie administrată intravenos, pentru a realiza cît mai repede concentrații sanguine antitoxice neutralizante. Se instalează o perfuzie i.v. cu soluție clorurosodică izotonă și se injectează în tubul de perfuzie, aproape de acul din venă, 0,25 ml ser diluat 1/10. Dacă nu se produc reacții, se introduce restul cantității de ser în flacon, avînd grijă ca proporția

ser antitoxic/diluant să nu fie mai mare de 1/3.

În cazul unei anamneze care denotă risc de reacții de sensibilizare severe, precum și atunci cînd unele din testele de control al sensibilizării sînt pozitive, este obligatorie *desensibilizarea lentă tip Besredka*. Ea constă în administrarea succesivă, la 30 min. interval, subcutanat, a 0,2 — 0,4 — 0,6 ml ser eterolog, începînd cu diluția minimă nereactogenă la testare, crescînd apoi concentrațiile progresiv, pînă se ajunge la ser nativ. Schema folosită trebuie individualizată, scurtată sau lungită, în funcție de reactivitatea constatată. Iată un exemplu de desensibilizare într-un caz în care bolnavul a reacționat la testarea i.d. cu diluția 1/10, dar nu cu cea 1/100:

Diluții de ser	Cantitate (ml)
1/100	0,2 s.c.
1/100	0,4 s.c.
1/100	0,6 s.c.
1/10	0,2 s.c.
1/10	0,4 s.c.
1/10	0,6 s.c.
1 (nativ)	0,2 s.c.
1	0,4 s.c.
1	0,6 s.c.
1	1 s.c.
1	restul cantității i.m.

În caz de sensibilizare, administrarea intravenoasă de ser eterolog este periculoasă, chiar dacă este precedată de desensibilizare, fiind recomandabil să se recurgă numai la administrarea intramusculară.

La bolnavii cu teste de sensibilizare pozitive, începerea desensibilizării va fi precedată de injectarea i.m. a unei fiole de *Romergan* și va fi însoțită de perfuzarea i.v. de hemisuccinat de hidrocortizon 100—200 mg. Se recomandă ca această medicație să fie administrată începînd chiar înaintea testării sensibilizării în cazul bolnavilor cu risc mare de sensibilizare anterioară (care au mai primit în trecut ser eterolog de cal), deoarece chiar cantități foarte mici de ser eterolog (aici se va începe cu diluții foarte mari, 1/10 000—1/1 000) pot declanșa reacții severe.

În tot cursul testării, desensibilizării și administrării întregii cantități de ser, cît și cel puțin o oră după aceasta, bolnavul va fi bine urmărit clinic, cu atenție la: modificarea stării generale, frisoane, transpirații, febră, paloare, agitație, tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială.

6.3. REACȚIILE ADVERSE ALE IMUNIZĂRII PASIVE CU SER ETEROLOG ȘI TERAPIA LOR

6.3.1. REACȚII IMEDIATE

Apar în cursul sau curînd după terminarea injectării serului.

Reacția nespecifică („șocul peptonic") este produsă de pirogeni nespecifici și apare mai frecvent și mai intens în cursul sau puțin după administrările intravenoase de ser. Ea seamănă ca aspect cu frisoanele ce pot apărea după diverse perfuzii intravenoase și — de cele mai multe ori — nu prezintă gravitate. Frisonul poate fi deseori oprit prin injectarea intravenoasă a unei fiole de *Multiglutin* sau calciu gluconic.

Șocul anafilactic, accident foarte grav, are un mecanism și aspect care nu variază în funcție de agentul anafilactogen (ser eterolog, penicilină sau alte antibiotice, substanțe iodate de contrast radiologic, bromsulfonftaleină, alfachimotripsină, dextran, procaină, venin de albine etc.). Apare mai frecvent la persoane cu fond atopic (rinite alergice, astm, eczeme) și, mai ales, la acelea care au mai avut con-

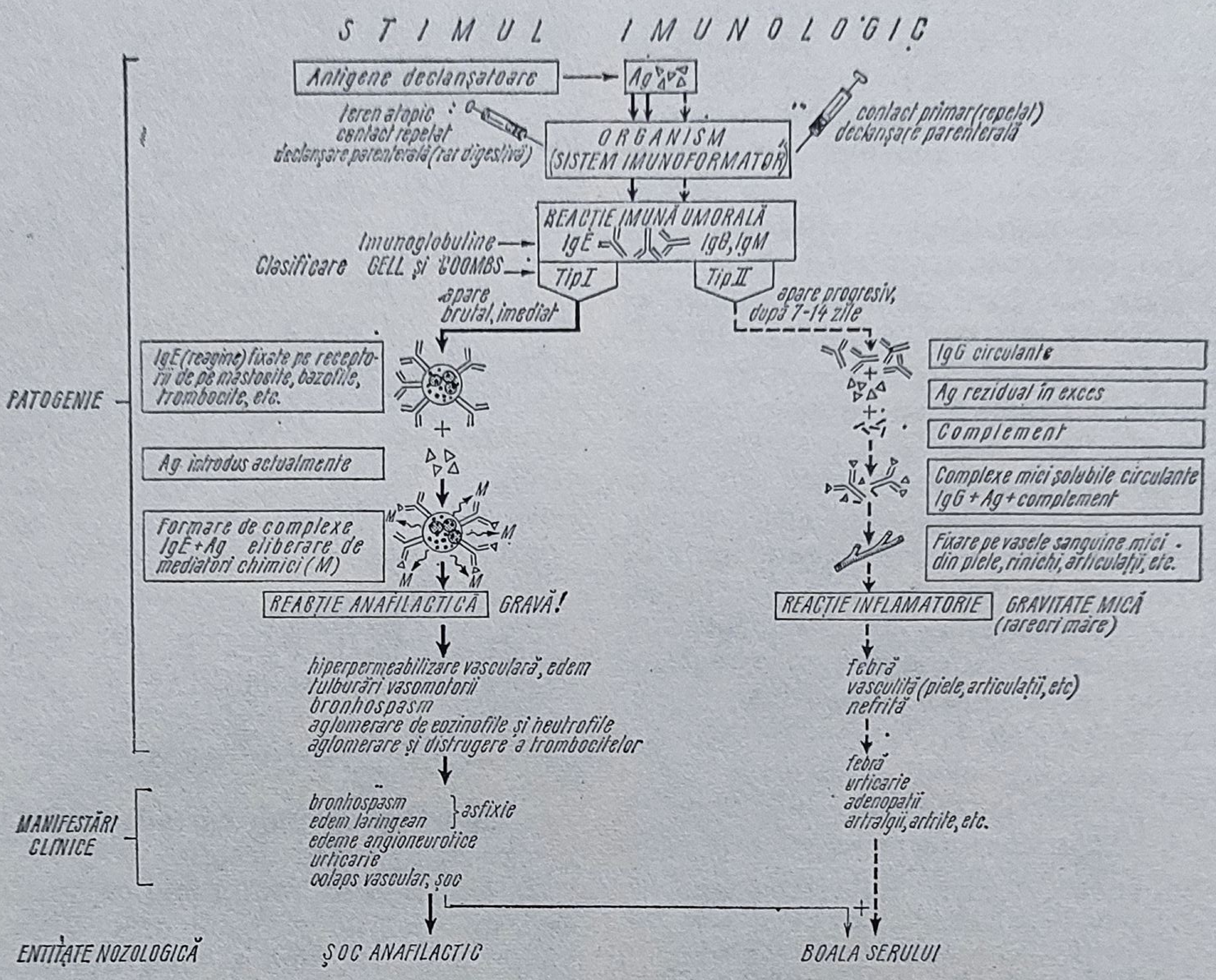


Fig. 6.1. — Patogenia şi manifestările clinice ale şocului anafilactic şi bolii serului.

Antigene declanşatoare sau alergene (Ag):

Proteine heterologe: seruri heterologe, enzime (α-chemotripsină etc.), hormoni (insulină, ACTH etc.), alimente, polenuri, veninuri de himenoptere etc. Polizaharide: dextrani etc. Substanţe cu greutate moleculară mică (haptene care se cuplează cu proteinele gazdei, formînd antigene): antibiotice (penicilină G, alte β-lactamine etc.); medicamente (novocaină, xilină, vitamine etc.); substanţe pentru diagnostic (derivaţi iodaţi de contrast, BSP etc.).

Mediatori chimici (M) care acţionează cu precădere pe musculatura netedă şi vase:
- histamină;
- SRS-A *(slow-reacting substance of anaphylaxis)*;
- ECF-A *(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis)*;
- NCF-A *(neutrofil chemotactic factor of anaphylaxis)*;
- PAF *(platelet activating factor)*;
- BK-A *(basophil kallicrein of anaphylaxis)*;
- heparină;
- prostaglandine;
- bradikinină;
- serotonină;
- AMPC (adenozin monofosfat ciclic).

tacte anterioare cu substanţa declanşantă. Rolul principal îl au IgE care, în urma cuplării cu antigenul, se fixează pe celule şi ţesuturi, determinînd eliberarea bruscă de mediatori chimici biologici: histamină, bradikinină, SRS-A, ECF-A ş.a. (fig. 6.1.), responsabili de manifestările clinice instalate în cîteva minute de la injectarea produsului. Recunoaşterea celor trei sindroame clinice grave, produse asociat, uşurează diagnosticul şi orientează patogenic terapia (tabelul 6.I.).

Tabelul 6.I.

Terapia șocului anafilactic și a bolii serului

Șocul anafilactic	Boala serului
Asigurarea ventilației Dezobstrucție medicamentoasă (bronhodilatatoare): *adrenalină* s.c. (i.v.), antihistaminice i.m., i.v., aminofilină i.v., corticosteroizi i.v. } combat și urticaria și edemele angioneurotice Dezobstrucție mecanică: aspirație a secrețiilor traheale, intubație traheală, traheostomie Oxigenoterapie Ventilație controlată *Asigurarea circulației (deșocare)* Mărirea masei circulante: înlocuitoare de plasmă i.v., soluții saline, glucozate i.v. Vasopresoare: izoproterenol i.v. (perfuzie)	*Forme ușoare și medii* antiinflamatoare (acid acetilsalicilic) antipruriginoase local antihistaminice per os corticoterapie per os *Forme severe cu fenomene anafilactoide:* ca la *șocul anafilactic*

Sindromul de hiperpermeabilizare vasculară se exteriorizează prin senzația de căldură generală, urmată de apariția rapidă a unei urticarii însoțită de edeme angioneurotice (mai ales la față) și de dispnee, disfonie, disfagie, senzație de „nod în gît", toate datorîndu-se edemului intens faringolaringian.

Bronhospasmul este constant și se caracterizează prin expirație prelungită, șuierătoare, dispnee, cianoză. Uneori el este foarte grav, împiedicînd complet pătrunderea aerului în arborele respirator. Asocierea primelor două sindroame duce la insuficiență respiratorie acută, uneori foarte severă, asociată cu hipotensiune arterială, putînd duce la moarte.

Șocul periferic prin vasodilatație puternică, fie se asociază cu manifestările descrise anterior, fie le precedă. Se exteriorizează prin puls filiform sau imperceptibil, paloare, hipotensiune arterială marcată, agitație, urmate de comă și moarte.

Uneori se asociază și grețuri, vărsături, diaree, emisiune involuntară de urină și materii fecale, toate fiind datorate spasmului musculaturii netede.

Terapia este de *maximă urgență* și urmărește *menținerea ventilației și a tensiunii arteriale*. Se întrerupe administrarea serului, păstrîndu-se acul în venă și se pune un garou deasupra locului de injectare a serului în coapsă. Se asigură ventilația prin flectarea dorsală a capului, aspirarea secrețiilor, administrarea de oxigen cu o sondă nazală sau printr-un ac gros înfipt prin membrana cricotiroidiană și, la nevoie, prin intubare nazo- sau orolaringiană. Concomitent se combate bronhospasmul cu *Alupent* (spray), *Asmopent* sau cu *Miofilin* intravenos.

Medicamentul cel mai eficace este adrenalina 1‰, care se injectează imediat subcutanat profund, masînd local pentru a favoriza resorbția. În caz de șoc, se diluează 0,2 ml adrena-

lină 1‰ în 10 ml soluție clorurosodică izotonă și se injectează lent în tubulatura unei perfuzii intravenoase de glucoză 5%. Adrenalina combate bronhospasmul și edemul căilor respiratorii superioare. Infiltrată — în diluție mai mare — în jurul locului injectării serului eterolog, ea întîrzie resorbția acestuia. Combaterea colapsului vascular se face prin perfuzarea intravenoasă a unei fiole de *Norartrinal* 4‰, diluat în 1 000 ml glucoză 5% sau în soluție clorurosodică izotonă. În caz de stop cardiac, se face masaj cardiac extern.

Se mai administrează, cu eficacitate, mai redusă, *Romergan* intramuscular și hemisuccinat de hidrocortizon 200—300 mg intravenos.

Șocul anafilactic poate fi total evitat numai prin vaccinarea anterioară completă a persoanei respective, *fapt care face inutilă administrarea serului eterolog*. Celelalte măsuri descrise (anamneză, teste de sensibilizare, desensibilizare) evită doar în parte acest accident grav.

6.3.2. REACȚII TARDIVE

Apar la cîteva zile sau săptămîni după injectarea serului eterolog.

Boala serului este o reacție cu mecanism complex. Pe de o parte se formează complexe imune mici din antigen (ser eterolog) + IgG circulante + complement, cu exces de antigen încă neeliminat, care se depun în vasele sanguine mici. Se produce o inflamație tradusă prin vasculită, nefrită, pericondrită, artrită, febră, fenomene care sînt bine influențate de adrenalină și antihistaminice. *Boala serului poate apărea și în lipsa oricărui contact anterior cu antigenul respectiv.*

Ea survine după un interval de 1—2 săptămîni (3—4 zile în reacțiile accelerate la cei sensibilizați și peste 2 săptămîni la cei cu o reactivitate imunologică mai scăzută).

Începutul este marcat de apariția unei urticarii de intensitate variabilă (întîi la locul injectării serului, apoi generalizată), prurit intens, adenopatie discretă localizată sau generalizată, febră. La acestea se asociază edeme, mai ales la față, interesînd uneori și laringele (cu fenomene de asfixie) și artralgii. Mai pot apărea uneori grețuri, vărsături, diaree, poliartrite și, mai rar, nefrite, polinevrite. Boala evoluează de obicei spre vindecare în 4—10 zile.

Terapia formelor ușoare se face cu aspirină sau aminofenazonă, loțiuni alcoolice antipruriginoase (mentol și/sau fenol 0,5—1%), antihistaminice peroral. Formele severe, cu erupții foarte întinse, hemoragice, hiperpiretice, se tratează cu prednison, în doză de 1 mg/kilocorp/24 ore iar edemul laringian cu adrenalină, corticoterapie intravenoasă și dezobstrucție, ca în cazul șocului anafilactic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Barandun S. — Die Gammaglobulin-Therapie. Chemische, immunologische und klinische Grundlagen, Bibl. haemat. (Basel), 1964, 17.

Baenkler H. V. — Die klinische Bedeutung des Immunoglobulins E, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 590.

* * * — Drug alergy. I., Brit. med. J., 1971, *2*, 37.

Valentine M. D., Sheffer A.L. — The anaphylactic syndromes, Med. clin. N. Amer., 1969, *53*, 249.

Voiculescu M. — Poziția actuală a serurilor imune în terapia infecțiilor, Viața med. (Buc.), 1975, *22*, Nr. 5, 1.

Zink G.L. — Principles of immunity. I. Antigens antibody production and immediate hipersensibility, Amer. J. Pharm. 1974, *146*, 101.

PARTEA SPECIALĂ

7

INFECȚIILE CĂILOR RESPIRATORII*

Boli extrem de frecvente, infecțiile căilor respiratorii constituie un domeniu în care trebuie să se țină seama de o serie de caractere generale ce pot ghida atitudinea corectă în ceea ce privește diagnosicul și terapia, cu evitarea unor greșeli comune și, în special, aceea a folosirii abuzive a antibioticelor.

Terminologia și clasificarea practică se fac cel mai avantajos pe criteriul localizării topografice preponderente: rinite, faringite, sinuzite, otite, laringite, traheobronșite, bronșiolite, pneumonii, pleurezii. Criteriul etiologic — folosit deseori abuziv (de exemplu „viroză respiratorie“) — nu permite decît în unele cazuri, uneori foarte tardiv, o etichetare exactă a acestor infecții. Termenul de „infecție a căilor respiratorii superioare (sau inferioare)“ este relativ imprecis dar deseori folosit (fig. 7.1. și tabelul 7.I.)

Evoluția este de cele mai multe ori acută, excepție făcînd tuberculoza, micozele, parazitozele și unele viroze la imunodeprimați. Infecțiile respiratorii *recidivante* sînt rar întîlnite în bronhopneumopatiile cronice neinfecțioase, în stări de imunodeficiențe, în granulomatoza Wegener și în granulomul malign.

Etiologia este foarte variată (virusuri, bacterii, micoplasme, clamidii, rickettsii, fungi, paraziți), dar infecțiile virale domină cu mult ca incidență (tabelul 7.II.). Același agent infecțios poate determina infecții ale diferitelor segmente respiratorii, deși, de obicei, are o localizare preferențială.

Diagnosticul de boală se face aproape întotdeauna pe criterii clinice, cu excepția pneumoniilor și pleureziilor, pentru care examenul radiologic precizează cel mai bine localizarea. Aspectul clinic și radiologic nu furnizează însă decît în unele cazuri indicații etiologice, el fiind frecvent necaracteristic pentru o anumită etiologie.

Diagnosticul etiologic de certitudine este de cele mai multe ori greu de sta-

---

* Sînt incluse în acest capitol și infecțiile otice, mastoidiene și sinuzale, datorită relațiilor lor strînse cu infecțiile respiratorii propriu-zise.

bilit, datorită existenței florei normale nazo-oro-faringiene, saprofită sau oportunistă, care ridică dificultăți foarte mari în identificarea agentului patogen implicat realmente în cazul respectiv. Excepție fac prelevările directe, mai greu de realizat, din segmentele în mod normal lipsite de floră microbiană (plămîn, pleură, laringe, ureche medie). Altă dificultate este ridicată de complexitatea și lentoarea rezultatelor investigațiilor îndreptate în direcția micoplasmelor, clamidiilor și, mai ales, a virusurilor, ale căror rezultate sînt prea tîrziu disponibile pentru a mai fi folosite în selectarea terapiei optime.

Deseori este însă posibil un **diagnostic etiologic prezumtiv** — prin investigații mai simple și cu răspuns rapid — foarte util în alegerea mijloacelor terapeutice imediate. Aceste investigații orientative sînt de ordin epidemiologic, clinic, paraclinic și de laborator clinic uzual (frotiuri din spută și alte produse patologice, leucogramă etc.). Ele sînt completate de criteriul statistic, care indică probabilitatea unei anumite etiologii, în funcție de vîrsta bolnavului, de reactivitatea sa, de anotimp, de localizarea preponderentă la un anumit nivel. În mare, datele furnizate de aceste investigații sînt folosite pentru dife-

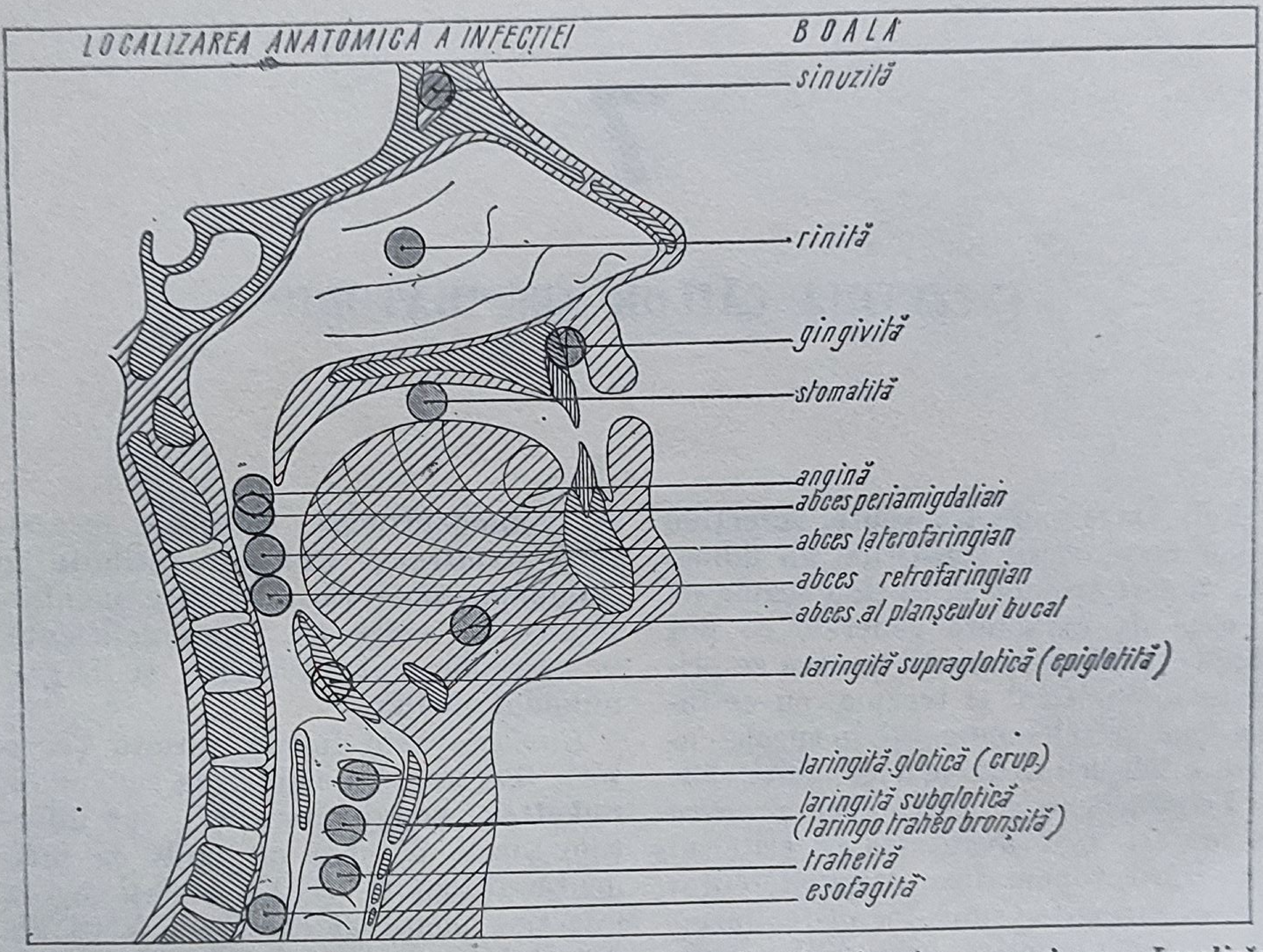


Fig. 7.1. — Infecțiile acute ale căilor respiratorii și digestive superioare. Localizări anatomice, boli.

Tabelul 7.1.

Infecții acute ale căilor respiratorii și digestive superioare. Caractere clinice, epidemiologice, terapeutice

Boală	Vîrste preponderente	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etiologie	Terapie
Sinuzită congestivă	toate	+	dureri sinuzale spontane și la presiune, secreții seroase	—	virusuri	simptomatică
purulentă	toate	±	aceleași, dar cu secreții purulente	±	bacterii	penicilină V sau G, ampicilină, cotrimoxazol, eritromicină, spiramicină
Rinită guturai	toate	+++	obstrucție nazală, rinoree apoasă	—	virusuri	măsuri igienice, vasoconstrictoare locale
purulentă	toate	+	obstrucție nazală, rinoree purulentă (de obicei secundar)	—	bacterii	măsuri igienice, vasoconstrictoare locale
Gingivită comună	toate	+	durere, tumefacție, hiperemie, depozite albicioase	—	virusuri (?)	igienă, anestezice locale
ulcero-necrotică (Vincent)	tineri	±	durere, sîngerare, ulcerație, depozit cenușiu, halitoză	+	bacterii anaerobe, fuzospirili	igienă, apă oxigenată, penicilină G, metronidazol
Stomatită comună	copii	+	dureri, hiperemie, depozite subțiri, sialoree	± (+)	virusuri	igienă, analgezice, anestezice locale
candidiazică (*muguet*)	extreme	+	arsuri, hiperemie, depozite albicioase aderente	— (+)	*Candida albicans*	igienă, nistatin local

(Continuare) *Tabelul 7.I.*

Boală	Vîrste preponderente	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etiologie	Terapie
Stomatită herpetică	copii	±	dureri, hiperemie, vezicule ulcerate rapid, halitoză, febră	±	*Herpes simplex*	igienă, analgezice
boala gurii, mîinilor și picioarelor	tineri	±	febră, dureri, vezicule orale și pe mîini și pe picioare	± (+)	Coxsackie A	igienă, analgezice
febră aftoasă	toate	±	febră, curbatură, vezicule orale, labiale, palmare, plantare	+	virus	antipiretice, analgezice
ulcero-necrotică (Vincent)	tineri	±	dureri accentuate, sialoree fetidă, febră, hiperemie, ulcerații uneori extensive	+ (++)	fuzospirili	igienă, metronidazol, penicilină G
gangrenoasă *(noma)*	extreme	±	stare gravă, sialoree fetidă, necroză, ulcerații profunde, rapid extensive ale părților moi și osoase	+++	anaerobi	tetraciclină, metronidazol, penicilină G, plastie chirurgicală
Angină virală comună	toate	+++	dureri, hiperemie, uneori depozite translucide, febră	— (+)	virusuri	igienă, analgezice
streptococică	toate	++	dureri vii, hiperemie intensă, depozite pultacee, febră mare, adenopatii cervicale	+ (+++)	streptococi β-hemolitici grupa A	igienă, penicilină G (eritromicină) timp de 10 zile
mononucleoză infecțioasă	tineri, copii	+	dureri moderate, hiperemie moderată, depozite izolate sau confluente neaderente, adenopatii, splenomegalie, febră	+ (+++)	virus E.B.	igienă, analgezice, corticosteroizi

Angină difterică	copii	±	stare toxică, hiperemie moderată, pseudomembrană aderentă extensivă, adenopatii cervicale	+++	bacili difterici	antitoxină difterică, eritromicină (penicilină G)
herpangină	copii	±	dureri, hiperemie, vezicule ulcerate cu depozit cenuşiu, febră, curbatură	+	Coxsackie A	igienă, analgezice
ulceroasă (Vincent)	toate	±	unilaterală de obicei, dureri, ulceraţie, depozit cenuşiu, uneori febră, curbatură, halitoză	+ (++)	fuzospirili	igienă, penicilină G, tetraciclină, metronidazol
Abces periamigdalian	toate	+	dureri vii, trismus, febră, frisoane, hiperemie, bombare a lojei amigdaliene, pareză de văl	+ (+++)	bacterii	penicilină G, puncţie evacuatoare, incizie, drenaj
Abces laterofaringian	toate	±	dureri unilaterale, trismus, torticolis, febră, tumefacţie	++ (+++)	bacterii	penicilină G, incizie, drenaj
Abces retrofaringian	sub 4 ani	±	dureri, disfagie, dispnee ortostatică, disfonie, tumefacţie, febră	+++	bacterii	ampicilină + oxacilină, incizie, drenaj
Abces al planşeului bucal (angină Ludwig)	toate	±	dureri, induraţie, tumefacţie, disfagie, dispnee, febră	++ (+++)	bacterii	penicilină G, incizie, drenaj
Laringită supraglotică (epiglotită)	2—7 ani	±	dureri, disfagie, stridor, dispnee uşurată de extensia capului, stare septică severă, tumefacţia epiglotei	+++	*Haemophilus influenzae* b	ampicilină, cloramfenicol, oxigenoterapie, intubaţie traheală (traheostomie)

(Continuare) *Tabelul 7.I.*

Boală	Vîrste preponderente	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etiologie	Terapie
Laringită glotică (crup) virală	copii	+	tuse lătrătoare, disfonie, *stridor*, dispnee, rinoree, hiperemie și edem al corzilor vocale	++, +++	virusuri	oxigenoterapie, antiinflamatorii, sedative ușoare, intubație laringiană
difterică	copii	±	disfonie, *stridor*, tuse lătrătoare, dispnee, false membrane, stare toxică, febră mică, agravare lentă	+++	bacili difterici	intubație laringiană (traheostomie), oxigenoterapie, ser antidifteric, eritromicină
Laringită subglotică (laringotraheobronșită)	sub 3 ani	+, ++	rinoree, strănut, faringită, apoi tuse lătrătoare, disfonie, dispnee, agravare rapidă	+++	virusuri	oxigenoterapie, antiinflamatorii, sedative ușoare, intubație laringiană (traheostomie)
Traheită, traheobronșită congestivă	toate	+++	tuse uscată, apoi cu expectorație seromucoasă, dureri retrosternale, febră mică	—(+)	virusuri, *Mycoplasma pneumoniae*	sedative ale tusei, fluidifiante ale sputei, analgezice
purulentă	toate	+++	ca mai sus, urmat de expectorație mucopurulentă	+	bacterii	ca mai sus, rareori sînt necesare penicilină G, cotrimoxazol, eritromicină
Esofagită candidiazică	toate	±	disfagie, jenă retrosternală, stomatită candidiazică	±	*Candida albicans*	nistatin, pulbere sau suspensie

Tabelul 7.II.

Principalii agenți etiologici ai infecțiilor aparatului respirator

Boala (sindromul)	Agenți infecțioși			
	Copil		Adult	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Rinită acută	*Virusuri* Rinovirusuri Adenovirusuri	*Mycoplasma pneumoniae* *Bacterii* Streptococi din grupa A Bacil difteric	*Virusuri* Rinovirusuri Adenovirusuri	*Mycoplasma pneumoniae*
Angină	*Virusuri* Adenovirusuri *Bacterii* Streptococi din grupa A	*Virusuri* Coxsackie Echo *Bacterii* Bacil difteric Fusospirili	*Virusuri* Adenovirusuri *Bacterii* Streptococi din grupa A	*Virusuri* Coxsackie A (herpangina) Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă) *Bacterii* Bacil difteric Fuzospirili
Sinuzită, otită sau mastoidită acută	*Bacterii* Streptococi Pneumococi *H. influenzae* *Virusuri* Adenovirusuri *Mycoplasma pneumoniae*	*Bacterii* Stafilococi Bacili gramnegativi	*Bacterii* Streptococi Pneumococi *Virusuri* Adenovirusuri	*Bacterii* Stafilococi Bacili gramnegativi
Otită cronică	*Bacterii* (floră mixtă) Colibacili, protei, piocianici, anaerobi	*Fungi*	*Bacterii* (floră mixtă) Colibacili, protei, piocianici, anaerobi	*Fungi* *Bacterii* Bacilul tuberculozei
Conjunctivită	*Virusuri* Adenovirusuri	*Virusuri* Enterovirusuri *Bacterii* *Moraxella* *Clamidii* (trahom)	*Virusuri* Adenovirusuri	*Clamidii* (trahom) *Bacterii* *Moraxella*
Laringită obstruantă	*Virusuri* Paragripale Gripale	*Bacterii* Bacil difteric *H. influenzae*		*Bacterii* Bacil difteric

(Continuare) *Tabelul 7.II*

Boala (sindromul)	Agenții infecțioși			
	Copil		Adult	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Bronșită acută	*Virusuri* Adenovirusuri Gripale, paragripale *Mycoplasma pneumoniae*	*Bacterii* Pneumococi *H. influenzae* *Virusuri* Reovirusuri	*Virusuri* Adenovirusuri Gripale *Mycoplasma pneumoniae*	*Bacterii* Pneumococi *H. influenzae*
Bronșită cronică cu exacerbări infecțioase		*Virusuri* Adenovirusuri Mixovirusuri *Bacterii* *H. influenzae* Pneumococi *Mycoplasma pneumoniae*	*Virusuri* Adenovirusuri Mixovirusuri *Bacterii* *H. influenzae* *Mycoplasma pneumoniae*	*Bacterii* Pneumococi Stafilococi Bacili enterali
Bronșiolită	*Virusuri* Virusul sincițial respirator	*Virusuri* Gripale Paragripale *Bacterii* *H. influenzae*		*Virusuri* Virusul sincițial respirator Gripale *Bacterii* *H. influenzae*
Pneumonie primară	*Virusuri* Adenovirusuri Gripale (în epidemii) Paragripale Virusul sincițial respirator Rinovirusuri *Mycoplasma pneumoniae* *Bacterii* Pneumococi *H. influenzae*	*Virusuri* Rujeolic Varicelic Citomegalic Enterovirusuri *Bacterii* Bacilul tuberculozei Streptococi (mai ales din grupa B) Stafilococi	*Virusuri* Adenovirusuri *Mycoplasma pneumoniae* *Bacterii* Pneumococi	*Virusuri* Gripale (în epidemii) Paragripale Rinovirusuri Virusul sincițial respirator Citomegalic Varicelic Enterovirusuri *Bacterii* Bacilul tuberculozei *H. influenzae* *Klebsiella-Enterobacter* Stafilococi Streptococi Brucele Bacilul tularemic Leptospire *Rickettsii* (febra Q) *Clamidii* (ornitoza)

(Continuare) *Tabelul 7.II.*

Boala (sindromul)	Agenți infecțioși			
	Copil		Adult	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Pneumonie secundară	*Bacterii* *Klebsiella-Enterobacter* Piocianici Colibacili Protei Stafilococi *Fungi* *Candida albicans*	*Paraziți* *Pneumocystis carinii*	*Bacterii* *Klebsiella-Enterobacter* Piocianici Colibacili Protei Stafilococi *Fungi* *Candida albicans*	*Paraziți* *Pneumocystis carinii*
Pleurezie	*Bacterii* Bacilul tuberculozei Pneumococi Stafilococi	*Virusuri* Adenovirusuri *Bacterii* Bacili gramnegativi *Mycoplasma pneumoniae*	*Bacterii* Bacilul tuberculozei Pneumococi	*Virusuri* Adenovirusuri *Bacterii* Stafilococi Bacili gramnegativi *Mycoplasma pneumoniae*
Boli febrile acute nediferențiate	*Virusuri* Adenovirusuri Gripale Rinovirusuri *Mycoplasma pneumoniae*	*Virusuri* Enterovirusuri	*Virusuri* Adenovirusuri Gripale Rinovirusuri *Mycoplasma pneumoniae*	*Virusuri* Enterovirusuri

rențierea infecțiilor respiratorii în două grupe mari. Prima, în care diagnosticul prezumtiv etiologic are cea mai mare importanță practică, este grupa bolilor accesibile unei terapii etiotrope și anume cele produse de bacterii, micoplasme, rickettsii, clamidii, fungi sau paraziți. A doua grupă — constituită uneori prin excludere — cuprinde o cazuistică mult mai numeroasă și anume virozele respiratorii care nu beneficiază de o terapie etiotropă. Mai există însă și o a treia grupă, cu destul de multe cazuri, în care infecția este mixtă, virobacteriană.

Terapia infecțiilor respiratorii se ierarhizează în funcție de etiologia prezumtivă sau certă și de gravitate.

Cele mai multe dintre infecțiile virale evoluează benign cu tendință la vindecare spontană, situație în care terapia simptomatică este singura potrivită. Antibioticele sînt aici inutile și uneori periculoase. În infecțiile cu agenți sensibili la antibiotice și chimioterapice, tratamentul principal va fi făcut cu aceste droguri (tabelul 7. III.). În cazurile însoțite de obstrucție acută sau cronică, mijloacele conservatoare sau chirurgicale de dezobstruare au adesea rolul principal.

Tabelul 7.III

Terapia etiologică în infecțiile aparatului respirator

Medicament antibacterian	*Agenți infecțioși* (în ordinea descrescîndă a indicației)*	Posologie					Observații
		General				Intrapleural (mg/24 ore)	
		Adulți (g/24 ore)	Copii (mg/kilocorp/24 ore)	Cale de administrare (per os, i.m., i.v.)	Interval (ore)		
Penicilină G	pneumococi, necunoscuți, streptococi beta-hemolitici, stafilococi sensibili, unii anaerobi	1 600 000—4 800 000 U.I.	50 000—100 000 U.I	i.m./i.v.	4—6 (8—12)	100 000—1 000 000 U.I.	La infecțiile pneumococice și streptococice intervalul între prize poate fi de 8 (12) ore
Ampicilină	*Haemophilus influenzae*, pneumococi, streptococi	2—4	100	p.o./i.m./i.v	6—8(12)	250—500	
Oxacilină Cloxacilină	stafilococi rezistenți la penicilină G	4—8	100	p.o./i.m./i.v.	6—8 (12)	250—500	
Meticilină	stafilococi rezistenți la penicilină G	8—12	200—300	i.m./i.v.	6—8(12)	500—1 000	
Carbenicilină	piocianici, protei	20—40	400—600	i.v./i.m.	4—6	500—1 000	
Cefalotină Cefazolină	necunoscuți, stafilococi, klebsiele, pneumococi, streptococi, bacili gramnegativi	6—8 (12)	30—60(100)	i.m./i.v.	6	250—500	

Streptomicină	*Klebsiella-Enterobacter*	1 (2)	20—40	i.m.	8 (12)	250—1 000	
Kanamicină	*Klebsiella-Enterobacter*	15 mg/ kilocorp	15—20	i.m.	8 (12)	125—500	Injectată intrapleural poate produce foarte rar blocaj neuromuscular diafragmatic
Gentamicină Tobramicină Sisomicină	piocianici, protei, *Klebsiella-Enterobacter*, alți bacili gramnegativi aerobi	3—5mg/ kilocorp	3—5(7,5)	i.m./i.v.	8 (12)	20—40	idem
Colistină	piocianici	1,5—2,5 mg/kilocorp	1—2	i.m. (i.v.)	6—8	15—30 (100)	idem
Polimixină B	piocianici	1,5—2,5 mg/kilocorp	1—2	i.m. (i.v.)	6—8	25—50 (100)	idem
Cotrimoxazol *(Septrin, Biseptol)*	pneumococi, streptococi beta-hemolitici, klebsiele, clamidii, *Pneumocytis carinii*	4—6 tablete de 480 mg	10—30(100)	p.o.	12	—	
Eritromicină Spiramicină *(Rovamicină)*	micoplasme, anaerobi, clamidii, stafilococi rezistenți la oxacilină, *H. influenzae*, pneumococi, stafilococi, difterici	2—3	40—50	p.o.	6 (8)	—	

* Bacteriile, cu excepția pneumococilor și streptococilor beta-hemolitici, necesitînd antibiogramă.

(Continuare) *Tabelul 7.III.*

Medicament antibacterian	*Agenţi infecţioşi* (în ordinea descrescîndă a indicaţiei)*	Posologie					Observaţii
		General				Intrapleural (mg/ 24 ore)	
		Adulţi (g/24 ore)	Copii (mg/kilocorp/ 24 ore)	Cale de administrare (per os, i.m., i.v.)	Interval (ore)		
Pristinamicină (*Pyostacin*)	stafilococi rezistenţi la penicilină	2—4	50—100	p.o.	6	—	Indicată doar în cazul stafilococilor rezistenţi la oxacilină/meticilină sau în hipersensibilizare la penicilină
Lincomicină Clindamicină	anaerobi, stafilococi, pneumococi, streptococi	1,2—2,4 (4)	20—40	p.o./i.m./ i.v.	6—8(12)	—	Indicaţie principală în infecţia cu anaerobi. În rest, doar la persoanele hipersensibilizate la penicilină
Tetraciclină	clamidii, rickettsii, micoplasme, anaerobi, klebsiele, *H. influenzae*	2—3	50	p.o.	6(12)	—	De evitat la copii
Rolitetraciclină (*Solvocilin*)	clamidii, rickettsii, micoplasme, anaerobi, klebsiele, *H. influenzae*	1	15—20	i.v.	12	—	Indicat rareori, în intoleranţă digestivă la tetracicline per os De evitat la copii
Cloramfenicol	*H. influenzae*, klebsiele, clamidii, rickettsii, anaerobi	2—3	75	p.o.	6 (12)	—	De evitat la prematuri şi nou-născuţi

Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu	*H. influenzae*, klebsiele, clamidii, rickettsii, anaerobi	2—3	75—100	i.v.	6—8(12)		Numai în intoleranță digestivă. De evitat la nou-născuți și prematuri
Cloramfenicol palmitat	*H. influenzae*, klebsiele, clamidii, rickettsii, anaerobi	—	75—100	p.o.	6—8(12)	—	Numai la copii (nu are gust amar). De evitat la nou-născuți și prematuri
Metronidazol	anaerobi	2—4	30—50	p.o.	6—8(12)	—	
Pentamidină *(Lomidine)*	*Pneumocystis carinii*	4 mg/ kilocorp	4	i.m.	24	—	
Pirimetamină *(Daraprim)*	*Pneumocystis carinii*	1 mg/ kilocorp	1	p.o.	8—12	—	Asociat cu sulfadiazină
Sulfamide (sulfadiazină)	*Pneumocystis carinii*	6	100	p.o.	4—6	—	Asociat cu pirimetamină
Cloramină	toate bacteriile	—	—	—	—	Soluție 0,2—1/100	Administrare exclusiv locală: instilații, spălături pleurale
Nitrat de argint	pocianici	—	—	—	—	Soluție 1/10 000—1/1 000 în apă distilată	idem
Clorhexidină *(Hibitane)*	toate bacteriile*	—	—	—	—	Soluție 0,02/100	idem

* Bacteriile, cu excepția pneumococilor și streptococilor beta-hemolitici, necesită antibiogramă

Profilaxia acestor infecții este greu de făcut. Măsurile nespecifice au valoare limitată din cauza marii contagiozități, mai ales la începutul bolii, cînd starea generală bună a bolnavului îl face să-și continue ocupațiile obișnuite. Imunoprofilaxia specifică se lovește și ea de mari dificultăți: existența cîtorva sute de antigene diferite, variabilitatea în timp a unor structuri antigenice (în gripă), slaba lor imunogenitate. Recent, s-au obținut rezultate încurajatoare prin imunoterapie nespecifică cu levamisol *(Decaris)* în infecțiile respiratorii recidivante, mai ales la copii. Se administrează 1,25—2,5 mg/kilocorp/24 ore, 2 zile succesive pe săptămînă, timp de mai multe luni. Se înregistrează uneori leucopenii, în general reversibile la oprirea tratamentului.

7.1. RINITELE INFECȚIOASE ACUTE

Rinitele acute sînt de cele mai multe ori virale, fiind produse de rinovirusuri (peste 90 de tipuri serologice) și, mai rar, de alte virusuri respiratorii. La copii și mai ales la sugari, ele mai pot fi determinate de streptococi beta-hemolitici din grupa A și de bacilul difteric. Rinitele virale pot deschide calea unor infecții bacteriene otice, sinuzale, pulmonare. Infecția virală poate afecta concomitent faringele sau traheea.

Diagnosticul de rinită virală (guturai, coriză) se pune cu ușurință prin apariția bruscă, uneori în izbucniri epidemice, a obstrucției nazale, urmată de rinoree cu secreție clară, cefalee discretă și senzație generală de disconfort, fără fond febril. În zilele următoare, rinoreea fie că retrocedează, fie devine purulentă prin suprainfecție bacteriană.

Coriza sugarului poate fi streptococică sau difterică. Aceste etiologii sînt sugerate de o evoluție mai prelungită („streptococoza" sugarului mai mic de 6 luni poate dura cîteva luni), cu exsudat purulent abundent, care irită marginile orificiilor nazale, și de prezența (în cazul difteriei) a falselor membrane. Sugarul este subfebril, iritabil, nu progresează în greutate. Dacă difteria este limitată la mucoasa nazală, lipsesc manifestările toxice, caracteristice anginei difterice.

Investigațiile bacteriologice sînt necesare doar la sugari: culturi pe geloză-sînge pentru streptococi și frotiuri și culturi pe medii adecvate pentru bacil difteric (vezi subcap. „Angina difterică").

Terapia corizei virale se face cu analgetice-antiinflamatorii (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), eventual cîteva doze de *Rinofug* (vasoconstricția prelungită favorizează suprainfecția bacteriană), evitarea suflării energice a ambelor nări. Oleul gomenolat, antibioticele, sulfamidele, antisepticele aplicate local sînt inutile, uneori chiar dăunătoare. În unele cazuri se obține scurtarea rinoreei prin administrare foarte precoce de antihistaminice.

Rinita streptococică se tratează cu penicilină timp de 10 zile, iar cea difterică cu penicilină sau eritromicină timp de o săptămînă, antitoxina difterică fiind inutilă în localizarea strict nazală a infecției.

7.2. RINITELE INFECȚIOASE CRONICE

Rinitele cronice bacteriene sînt asimptomatice, importante doar din punct de vedere epidemiologic, prin riscul de răspîndire a infecției, mai ales în cadrul unor profesiuni (personal medico-sanitar sau din instituțiile de copii). Infecția cronică (de fapt stare de purtător) este localizată în spațiile postnazale, fiind produsă de stafilococi, streptococi, meningococi, pneumococi, bacili difterici.

Ozena, produsă de *Klebsiella ozaenae* și *rinoscleromul* produs de *Klebsiella rhinoscleromatis*, sînt forme foarte rare de rinită cronică.

Diagnosticul se pune prin cercetarea „țintită" a acestor bacterii numai la persoanele potențial periculoase epidemiologic. Se recoltează exsudat nazal anterior și posterior și se inoculează pe medii adecvate.

Terapia de „sterilizare" variază în funcție de etiologie. Stafilococii pot fi combătuți cu *Negamicin* unguent sau cu clorhexidină, unguent sau spray, aplicate repetat. Reinfectările sînt însă frecvente. Streptococii, pneumococul și bacilii difterici pot fi eliminați prin administrare sistemică de penicilină sau de eritromicină, 5—6 zile. Administrarea locală a penicilinei este contraindicată din cauza riscului de sensibilizare. Purtătorii de meningococi pot fi uneori sterilizați cu penicilină, sulfamide, cloramfenicol. Rezultate mai bune dă rifampicina, 600 mg/24 ore (pe nemîncate), administrată timp de 4 zile și, mai ales, minociclina. Tratamentele de „sterilizare" sînt însă numai auxiliare măsurilor profilactice nespecifice (curățenie, portul măștii, deprinderi igienice, dezinfecție etc.). Repetarea lor duce deseori la apariția rezistenței la antibiotice.

7.3. SINUZITELE

Sinusurile paranazale sînt des coafectate în rinitele și faringitele virale. Uneori se suprainfectează bacterian cu *Haemophilus influenzae*, pneumococi, streptococi, mult mai rar cu stafilococi sau bacili gramnegativi și, excepțional, cu fungi. Unele sinuzite maxilare sînt de origine dentară. În sinuzitele cronice, mucoasa este modificată histologic, fapt care predispune la evoluție prelungită, cu recăderi.

Diagnosticul se pune pe durerile locale spontane, continue, accentuate de mișcările bruște ale capului și de presiunea sinusului afectat. Mucoasa nazală și faringiană este hiperemică. Din ostiumul sinusului afectat se scurge puroi, mai ales la o anumită, poziție a capului. Febra este rară. În etmoidită, mai frecventă la sugar, starea generală este afectată, febra constantă, apar edeme periorbitale.

Radiografia sinusurilor poate evidenția o voalare sau, în eventualitatea că există lichid, nivelul acestuia. La sugari, la care sinusurile sînt incomplet dezvoltate, pot apărea false imagini de sinuzită, prin acumulare de lacrimi după plîns sau prin anomalii de dezvoltare etc.

Etiologia poate fi determinată prin frotiuri și culturi efectuate din puroiul recoltat din ostiumul respectiv sau prin puncție. Examenul exsudatului nazal și al celui faringian nu dă indicații corecte asupra etiologiei sinuzitelor.

Terapia de elecție este cu penicilină G sau V, care, deși difuzează

puţin în lichidul şi în puroiul sinuzal, sînt active pe principalii agenţi etiologici. Mult mai bine difuzează în sinusuri doxiciclina *(Vibramycin)*.

Concomitent se facilitează drenajul prin combaterea edemului mucoasei cu *Rinofug* şi alte vasoconstrictoare aplicate local (efedrină etc.), cu antihistaminice (în prezenţa unei componente alergice) sau, la nevoie, prin puncţie.

Sinuzitele cronice sînt mult mai greu de tratat. Se încearcă corectarea defectelor anatomice favorizante, combaterea componentei alergice, deseori prezentă, se tratează cu antibiotice episoadele acute. Colaborarea cu otorinolaringologul este, în toate cazurile, necesară.

7.4. OTITELE EXTERNE

Agenţii incriminaţi în etiologia otitelor externe sînt variaţi. Stafilococii se localizează în jurul foliculilor piloşi, determinînd furuncule. Streptococii şi pneumococii pot produce infecţii ale conductului auditiv, însoţite uneori de adenite dureroase pre- şi retroauriculare. Fungii pot produce otite externe discrete; de asemenea, bacilul piocianic. Infecţia este favorizată de unele deprinderi neigienice, precum şi de deficienţa cerumenului protector, cum se întîmplă, de exemplu, în cazul „urechii de înotător", în care persistenţa apei duce la macerarea epiteliului.

Diagnosticul se pune pe apariţia durerii, accentuată de presiunea pe tragus sau de tracţiunea pavilionului, pe hiperemie şi pe tumefacţie. Frotiurile directe şi culturile efectuate din secreţiile purulente permit stabilirea etiologiei.

Terapia furunculelor urechii se face prin incizie şi drenaj. Dacă în jurul leziunii există şi o celulită difuză, se administrează eritromicină sau oxacilină peroral. Infecţiile streptococice sau pneumococice ale conductului auditiv se tratează prin tamponarea şi curăţirea atentă a conductului cu alcool 70%. La nevoie, se administrează penicilină G intramuscular sau penicilină V peroral. Otita fungică se tratează cu nistatin (instilaţii sau unguent). Otitele externe cronice, produse de obicei de piocianic, se tratează prin uscare cu alcool (după expunerea la apă) şi prin aplicarea unui unguent cu lanolină, ca substituent al cerumenului. Se pot folosi unguente cu colistină sau polimixină.

7.5. MIRINGITA VEZICULOASĂ

Este o infecţie a timpanului, rară la adulţi şi mai frecventă la copii, produsă de *Mycoplasma pneumoniae*.

Diagnosticul se pune pe apariţia bruscă a unei dureri vii otice şi pe constatarea de vezicule sau bule cu conţinut seros sau hemoragic pe timpan. Durerile se calmează spontan după 2—3 zile, dar aspectul timpanului se normalizează în 2—3 săptămîni. Uneori se asociază cu faringotraheită şi erupţii cu caracter divers.

Terapia constă în instilarea otică de *Boramid* sau alt anestezic local şi administrarea de analgezice. Incizarea veziculelor este contraindicată, mărindu-se riscul de suprainfectare bacteriană. Antibioticele (eritromicină, cotrimoxazol, penicilină) sînt rar indicate, doar în cazul complicaţiilor supurative.

puțin în lichidul și în puroiul sinuzal, sînt active pe principalii agenți etiologici. Mult mai bine difuzează în sinusuri doxiciclina *(Vibramycin)*.

Concomitent se facilitează drenajul prin combaterea edemului mucoasei cu *Rinofug* și alte vasoconstrictoare aplicate local (efedrină etc.), cu antihistaminice (în prezența unei componente alergice) sau, la nevoie, prin puncție.

Sinuzitele cronice sînt mult mai greu de tratat. Se încearcă corectarea defectelor anatomice favorizante, combaterea componentei alergice, deseori prezentă, se tratează cu antibiotice episoadele acute. Colaborarea cu otorinolaringologul este, în toate cazurile, necesară.

7.4. OTITELE EXTERNE

Agenții incriminați în etiologia otitelor externe sînt variați. Stafilococii se localizează în jurul foliculilor piloși, determinînd furuncule. Streptococii și pneumococii pot produce infecții ale conductului auditiv, însoțite uneori de adenite dureroase preși retroauriculare. Fungii pot produce otite externe discrete; de asemenea, bacilul piocianic. Infecția este favorizată de unele deprinderi neigienice, precum și de deficiența cerumenului protector, cum se întîmplă, de exemplu, în cazul „urechii de înotător", în care persistența apei duce la macerarea epiteliului.

Diagnosticul se pune pe apariția durerii, accentuată de presiunea pe tragus sau de tracțiunea pavilionului, pe hiperemie și pe tumefacție. Frotiurile directe și culturile efectuate din secrețiile purulente permit stabilirea etiologiei.

Terapia furunculelor urechii se face prin incizie și drenaj. Dacă în jurul leziunii există și o celulită difuză, se administrează eritromicină sau oxacilină peroral. Infecțiile streptococice sau pneumococice ale conductului auditiv se tratează prin tamponarea și curățirea atentă a conductului cu alcool 70%. La nevoie, se administrează penicilină G intramuscular sau penicilină V peroral. Otita fungică se tratează cu nistatin (instilații sau unguent). Otitele externe cronice, produse de obicei de piocianic, se tratează prin uscare cu alcool (după expunerea la apă) și prin aplicarea unui unguent cu lanolină, ca substituent al cerumenului. Se pot folosi unguente cu colistină sau polimixină.

7.5. MIRINGITA VEZICULOASĂ

Este o infecție a timpanului, rară la adulți și mai frecventă la copii, produsă de *Mycoplasma pneumoniae*.

Diagnosticul se pune pe apariția bruscă a unei dureri vii otice și pe constatarea de vezicule sau bule cu conținut seros sau hemoragic pe timpan. Durerile se calmează spontan după 2—3 zile, dar aspectul timpanului se normalizează în 2—3 săptămîni. Uneori se asociază cu faringotraheită și erupții cu caracter divers.

Terapia constă în instilarea otică de *Boramid* sau alt anestezic local și administrarea de analgezice. Incizarea veziculelor este contraindicată, mărindu-se riscul de suprainfectare bacteriană. Antibioticele (eritromicină, cotrimoxazol, penicilină) sînt rar indicate, doar în cazul complicațiilor supurative.

7.6. OTITA MEDIE ACUTĂ

Boală frecventă mai ales la sugari şi copii mici, otita medie acută pune deseori probleme delicate de diagnostic şi terapie optimă care nu pot fi rezolvate decît printr-o colaborare strînsă cu otorinolaringologul şi cu laboratorul clinic de bacteriologie.

Etiologia este variată şi deseori greu de stabilit în practică.

Otitele catarale sînt de origine virală (viroze respiratorii şi eruptive), sau pot fi determinate şi de micoplasme. Ele prezintă un pericol numai datorită faptului că favorizează suprainfecţiile bacteriene, ca urmare a lezării celulelor epiteliale şi a alterării funcţiei trompei Eustachio. Bacteriile cel mai frecvent implicate sînt: pneumococul (peste 50% din cazuri, la toate vîrstele) şi *Haemophilus influenzae* (la sugari şi copiii mici). Streptococii beta-hemolitici din grupa A sînt mai rar implicaţi, iar stafilococii numai într-un număr restrîns de cazuri. Bacteriile anaerobe sînt responsabile de otita necrotică.

Diagnosticul clinic la sugari şi copiii mici este doar prezumtiv, deoarece boala se exteriorizează preponderent prin manifestări generale infecţioase (febră, care deseori continuă sau apare după o altă boală infecţioasă, de obicei respiratorie sau eruptivă, iritabilitate, dureri generalizate, modificarea stării generale) şi tulburări dispeptice (inapetenţă, greţuri, vărsături, diaree). Rareori copilul mic duce spontan mîna la ureche. Apăsarea pe tragus este net dureroasă. Durerile sînt atenuate de poziţia verticală (după cca 1/2 oră) şi de căldură. Multe cazuri regresează în mod spontan, în cîteva zile. 20—50% din otite recidivează în lunile sau în anul care urmează, datorită persistenţei unor factori favorizanţi. Deoarece hipoacuzia este relativ frecventă, se recomandă controlul audiometriei după 6—12 luni.

Otita acută necrotică, întîlnită numai la sugari şi copii mici, este o boală gravă datorită distrugerii rapide a timpanului, a oscioarelor şi celulelor pneumatice printr-o infecţie anaerobă (streptococi ş.a.). Boala apare de obicei în cursul unor forme severe ale bolilor eruptive, ale gripei sau altor boli febrile. Se caracterizează prin simptome generale mai atenuate decît în otita catarală comună şi mai greu depistabile, din cauza gravităţii bolii de fond. Deseori, primul semn este constatarea unei secreţii otice cu miros putrid. Ca semne importante, se constată bombarea peretelui posterior al conductului auditiv extern, îngroşarea periostului (palpatoriu) şi, eventual, perceperea de fluctuenţă subperiostală pe mastoidă (mastoidita este o complicaţie frecventă). Boala produce surditate de conducere.

La adult, diagnosticul clinic de otită medie este uşor, datorită durerilor otice accentuate, uneori cu caracter pulsatil. Febra este mai rar întîlnită.

Otita medie tuberculoasă, extrem de rară, este oligosimptomatică şi evoluează subacut.

Examenul timpanului, care trebuie făcut în orice suspiciune de otită medie (chiar în lipsa specialistului), confirmă diagnosticul clinic, putînd sugera uneori şi etiologia. Aspectul inflamator intens, cu bombare evidentă şi ştergerea conturului, este determinat mai frecvent de pneumococi şi streptococi. Hiperemia şi bombarea mai reduse sugerează, la copiii sub 6 ani, infecţia cu *Haemophilus influ-*

enzae. Hiperemia timpanului pe cel puțin 2/3 din suprafața sa este frecventă în otitele catarale virale, dar nu presupune obligatoriu existența de exsudat în urechea medie. Prezența veziculelor sugerează infecție cu micoplasme.

Puncția timpanului — recomandată de rutină de unii specialiști — nu este periculoasă, fiind foarte utilă pentru stabilirea etiologiei; însă, datorită faptului că este o manevră neplăcută, va fi rezervată cazurilor speciale. Din puroiul extras prin puncție, prin timpanotomie, sau recoltat după perforație spontană (după curățarea prealabilă atentă a conductului auditiv extern) vor fi efectuate *frotiuri* colorate Gram, precum și *culturi* pe geloză-sînge (în otitele necrotice și pe medii anaerobe). Bacteriile izolate din urechea medie vor fi testate prin antibiogramă. Culturile și antibiogramele din secrețiile conductului auditiv sau din exsudatul nazal sau faringian nu dau informații asupra etiologiei otitei, rezultatele ducînd la o falsă justificare a unui tratament antibiotic, deseori incorect.

Terapia recunoaște două tendințe preferențiale divergente. În ambele, colaborarea cu specialistul otorinolaringolog este de cea mai mare importanță.

a) *Atitudinea conservatoare* este adoptată de tot mai mulți medici, ca urmare a unor studii obiective amănunțite, care au demonstrat că miringotomia poate fi de cele mai multe ori evitată printr-un tratament antibiotic adecvat, chiar dacă timpanul bombează. Efectul ei analgezic indiscutabil poate fi supleat medicamentos. Antibioticele se aleg în funcție de etiologia cunoscută sau prezumtivă. La copiii sub 6 ani se administrează de preferință ampicilină (50—70 mg/kilocorp/24 ore) sau cotrimoxazol sau, eventual, fie penicilină+sulfizoxazol *(Neoxazol)*, fie eritromicină. La restul bolnavilor, cea mai indicată este penicilina G sau V (uneori chiar *Efitard)*. Tratamentul va fi administrat parenteral doar dacă nu este utilizabilă calea orală și va dura 7—10 zile. În otitele stafilococice se utilizează: oxacilina, cloxacilina, meticilina sau eritromicina. Otitele catarale benigne vor fi tratate fără antibiotice: analgezice (general și local), antipiretice, sedative ușoare, căldură locală. Diferențierea între otitele virale și cele supurate nu este însă ușoară, așa încît, în caz de dubiu, antibioticoterapia nu va lipsi.

b) *Atitudinea clasică de intervenție*, tot mai mult abandonată, constă în miringotomia precoce, asociată tratamentului cu antibiotice, în scopul reducerii pericolului de cronicizare, a colesteatoamelor, surdității și a complicațiilor intracraniene.

Între cele două atitudini terapeutice extreme este de preferat o atitudine de mijloc constînd în practicarea selectivă a miringotomiei și anume în cazuri-problemă (copii cu reactivitate modificată etc.) sau în cele care nu răspund favorabil la antibiotice. Bombarea timpanului, frecvent întîlnită, nu implică întotdeauna iminența de perforație.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Armstrong B. W. — Treatment of acute middle ear infection in childhood, Otol. clin. N. Amer., 1970, *3*, 249.

De Santo L. W., Stickler G.B. — Acute otitis media in children, Postgrad. Med., 1969 *45*, 210.

Howie V. M., Poussard J. H., Sloyer J. — Comparison of ampicillin and amoxicillin in the treatment of otitis media

in children, J. infect. Dis., 1974, *129* (suppl.), 180.
Rubenstein M. M., McDean J. B., Hedgecock L. B., Stickler G. B. — The treatment of acute otitis media in children. A third clinical trial, J. Pediatr., 1965 *67*, 719.

7.7. OTITA MEDIE CRONICĂ

Supurația otică cronică este produsă de obicei de bacterii piogene: bacili enterali (protei, piocianici și klebsiele) și de stafilococi etc., frecvent asociate cu fungi (cca 25% din cazuri). Otitele cronice se pot complica cu meningită otogenă purulentă (produsă uneori de asocierea a 2 sau chiar 3 bacterii), cu abces cerebral sau cu distrugerea oscioarelor și surditate. Foarte rar, otita cronică este tuberculoasă (în cadrul unei boli consumptive sau al unei diseminări hematogene), cu riscul unei meningite avînd aceeași etiologie.

Otitele cronice pot complica otitele acute neîngrijite sau pot apărea primar, în condiții locale și generale favorizante. Asocierea unui colesteatom întunecă prognosticul prin tendința de distrugere — cu o simptomatologie redusă — a oscioarelor urechii medii și prin complicațiile supurative intracraniene.

Diagnosticul este ușor cînd otita urmează unui episod acut: otoreea continuă timp îndelungat, însoțită cîteodată de un miros putrid. Alteori, mai ales în formele însoțite de colesteatom, la bolnavii cu stare generală precară și în otita tuberculoasă, boala începe insidios, cu otoree minimă, care poate trece neobservată de către bolnav și medic.

Primele manifestări sesizate pot fi cele ale complicațiilor (meningită, abces cerebral, surditate, paralizie facială periferică). Examenul timpanului precizează diagnosticul. El va fi practicat sistematic la toți bolnavii cu otoree, chiar minimă, la cei cu meningită sau cu suspiciune de abces cerebral, precum și la bolnavii cu factori de risc crescut, mai ales copiii cu diverse infecții sau boli de fond severe. În completare se fac, după caz, investigații radiologice.

Puroiul otic va fi recoltat (după curățarea îngrijită a conductului auditiv) de la nivelul perforației timpanului sau chiar din urechea medie, luînd toate măsurile de evitare a contaminării tamponului cu flora conductului auditiv. Din puroi se fac frotiuri colorate cu metoda Gram și Ziehl, precum și culturi pe medii uzuale și pe mediul Löwenstein. Bacteriile izolate se testează prin antibiogramă.

Terapia otitelor cronice este dificilă și pune multe probleme de specialitate. Este necesar un plan terapeutic îndelungat, adaptat cazului în speță, cu detalii care nu pot fi discutate aici, prezentînd mai jos doar cîteva principii generale.

Pe primul plan este, de cele mai multe ori, terapia locală: curățarea secrețiilor și epiteliilor descuamate și apoi instilații locale cu apă oxigenată. În perioadele de intensificare a supurației se instilează antibiotice, alese în funcție de examenul bacteriologic, de obicei polimixină B, colistină, neomicină, bacitracină, nistatină. Acidul boric are un efect dezinfectant minim și, ca atare, trebuie abandonat. Antibioticele pe cale generală nu difuzează suficient în focar. În otitele tuberculoase se face tratament general intens, asociindu-se 3 tuberculostatice (preferabil, cel puțin primele 2 luni, rifampicină + izoniazidă + etambutol).

Se tratează afecțiunile favorizante nazale, sinuzale, faringiene (polipi, vegetații etc.). Colesteatoamele se extirpă chirurgical. Tot mai mult se preferă operația radicală precoce, urmată de timpanoplastie.

7.8. MASTOIDITA

Mastoidita, inflamație hiperemică, edematoasă, eventual și exsudativă a celulelor mastoidiene, însoțește aproape toate otitele medii acute care durează mai multe zile, regresînd o dată cu acestea. Uneori, boala se agravează, mergînd spre abcedare și osteomielită, cu risc mare de extindere a supurației și de apariție a unor complicații de temut: meningită, abces cerebral, tromboflebită a sinusurilor venoase, paralizie de facial. Apariția mastoiditei severe în cursul otitelor medii este favorizată de defectele de dezvoltare a urechii și mastoidei, precum și de tratamentul necorespunzător cu antibiotice și miringotomie. Este produsă mai frecvent de stafilococi și streptococi și mai rar de bacili enterali gramnegativi și de bacterii anaerobe.

Diagnosticul este greu de pus la sugar și copilul mic, unde fenomenele locale sînt deseori atenuate, din cauza pneumatizării incomplete a celulelor mastoidiene.

La copilul mai mare și la adult, mastoida este dureroasă spontan și la palpare, cu hiperemie, tumefacție și, uneori, chiar cu fluctuență locală.

Timpanul este de cele mai multe ori modificat: hiperemie, bombare sau perforație.

Radiografia contribuie mult la elucidarea diagnosticului, prin evidențierea voalării celulelor pneumatice și — în cazurile avansate — a distrucțiilor acestora. În orice suspiciune de mastoidită, colaborarea cu otorinolaringologul este obligatorie și de urgență.

Terapia mastoiditelor catarale care însoțesc otitele medii severe se face cu antibiotice pe cale parenterală, alese conform etiologiei stabilite, administrate în doze mari și prelungite și asociate — după avizul specialistului — cu miringotomie. Mastoiditele tratate în mod nesatisfăcător (conservator) pot evolua insidios, prelungit, pe mai multe săptămîni, fiind greu de diagnosticat și de tratat; ele pot duce la complicațiile severe amintite.

Mastoiditele severe, mai ales cele însoțite de osteită, sau abces subperiostal, se asanează chirurgical de urgență (antrotomie, mastoidectomie), atitudine care nu poate fi înlocuită de antibioticoterapie. Antibioticele administrate izolat pot duce doar la mascarea evoluției severe; ele se folosesc însă, pe cale generală, în doze mari, pre- și postoperator, optîndu-se pentru cele bactericide. Cînd etiologia este necunoscută, se folosește de preferință asocierea oxacilină/cloxacilină/meticilină+ gentamicină/ kanamicină.

7.9. ANGINELE ACUTE COMUNE

Anginele sînt infecții care cuprind fie — exclusiv sau preponderent — amigdalele (amigdalită, tonsilită), fie faringele (faringită), deseori interesînd ambele formațiuni anatomice (faringoamigdalită). Cele mai multe sînt boli primare, reprezentînd principala manifestare a infecției. O parte dintre angine apar în cadrul unor infecții sistemice, la începutul lor (în febrele

eruptive) sau în cursul evoluției acestora (de exemplu, în febra tifoidă).

Etiologia anginelor este variată; stabilirea ei prin mijloace combinate (clinice, statistice, epidemiologice și de laborator) determină atitudinea terapeutică și prognosticul. Aspectul clinic este de multe ori același pentru etiologii diferite.

Cele mai multe angine, la toate vîrstele, dar mai ales la copiii mici, sînt de origine *virală* (mai frecvent adenovirusuri, dar și multe alte virusuri respiratorii). Ele sînt benigne ca evoluție imediată și prognostic îndepărtat (exceptînd unele cazuri de mononucleoză infecțioasă) și necesită doar un tratament simplu, simptomatic.

Anginele *bacteriene* sînt produse de cele mai multe ori de *streptococi betahemolitici grupa A*, incidența maximă fiind la preșcolari și școlari. Și aceste angine evoluează de cele mai multe ori favorabil, deși cu o simptomatologie mai accentuată; o parte din ele sînt urmate de complicații caracteristice, mai mult sau mai puțin tardive: reumatism acut poststreptococic cu cardită; coree (complicații legate de persistența mai prelungită a streptococului în amigdale); glomerulonefrită acută (care poate apărea și după un contact scurt cu streptococul). Diagnosticul și terapia corectă cu antibiotice, pînă la sterilizarea streptococilor, sînt obligatorii, în scopul prevenirii rarelor, dar severelor, complicații posibile. Un număr foarte mic de angine sînt produse de alte bacterii: streptococi betahemolitici din alte grupe serologice, poate unii streptococi anaerobi, bacilul difteric, *Pasteurella tularensis*, gonococul, *Treponema pallidum*, fuzospirili și *B. anthracis*. Acestea au, în general, aspecte clinice și împrejurări epidemiologice destul de sugestive. Celelalte bacterii nu produc angine acute, dar pot fi găsite în frotiurile sau culturile din exsudatul faringian, fără ca acestea să aibă semnificație patologică. Acesta este cazul florei faringiene normale: streptococi *viridans*, enterococi, stafilococi diverși, pneumococi, micrococi anaerobi, neisserii (inclusiv meningococul), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, bacili gramnegativi anaerobi, spirochete, micoplasme, fungi, protozoare *(Amoebae)* etc. Prezența unora dintre aceste microorganisme în cantitate mare și în proporție net preponderentă poate avea semnificație patologică (interpretînd cu multă prudență) pentru infecțiile căilor respiratorii superioare, dar numai în foarte mică măsură pentru o angină acută. Colonizarea faringiană crescută cu bacili gramnegativi — mai ales *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* și micoplasme — este frecventă la bolnavii debilitați și poate duce la suprainfectarea unor boli pulmonare neinfecțioase de fond sau — mai rar — a plămînului normal.

Streptococii betahemolitici grupa A pot fi găsiți — de obicei în cantitate mică — la purtătorii sănătoși sau la persoane cu o angină virală, fără ca ei să aibă rol patogen. Flora normală faringiană poate fi foarte abundentă — formînd uneori depozite albicioase ușor detașabile și lipsite de leucocite — în boli severe de fond, în stări de imunodeprimare, în unele angine virale (mai ales în depozitele din mononucleoza infecțioasă), în ulcerațiile amigdaliene din leucemiile acute etc. În aceste cazuri, flora foarte bogată găsită este de suprainfecție,

nu are de obicei un rol patogen (cu excepția producerii, cîteodată, de parotidită supurată), se normalizează odată cu vindecarea bolii de fond și, ca atare, nu necesită altă terapie decît o igienizare locală (gargară cu ceai de mușețel).

Purtătorii faringieni (uneori și nazali) de stafilococi, de streptococi betahemolitici grupa A, de bacili difterici, de *Haemophilus influenzae* grupa B, de meningogoci și pneumococi nu au manifestări clinice. Depistarea acestor purtători prin culturi, precum și eventuala sterilizare ulterioară, pot fi necesare în unele împrejurări epidemiologice care implică riscuri de răspîndire a infecției: la personalul sanitar din secțiile de terapie intensivă, la imunodeprimații iatrogen (hemopatii maligne, neoplasme, transplante de organ), la nou-născuți sau la copiii mici.

Un număr mic de angine sînt *neinfecțioase*, apărînd în unele hemopatii maligne (agranulocitoză, anemie aplastică, leucemii acute), boala de iradiere, boala Behçet, tulburări metabolice severe (uremie) sau sînt produse de unele substanțe toxice (mercur, bismut) etc. Flora oportunistă orală suprainfectează de obicei aceste angine, așa cum s-a arătat anterior.

Diagnosticul clinic al anginelor este de obicei ușor, punîndu-se pe manifestările locale: *dureri faringiene* exagerate de deglutiție, *hiperemie* și *edem* variabile ca intensitate; uneori *depozite albe* punctiforme (în cripte = angina criptică; pe foliculi = angina foliculară) sau confluente (angina pseudomembranoasă fibrinoasă benignă nedifterică, ale cărei depozite sînt ușor detașabile și lasă să se vadă mucoasa hiperemiată). Unele angine, în special cea difterică, mononucleoza infecțioasă sau „difterizările" ce apar după amigdalectomie (asemănătoare cu difteria faringiană, dar produse de bacterii „oportuniste"), se însoțesc de *pseudomembrane* veritabile (difteromorfe), aderente de planurile profunde; ele sînt consistente, nedisociabile, cînd sînt puse în apă iar, după înlăturarea lor, rămîne o suprafață sîngerîndă. Alteori, anginele se însoțesc de *ulcerații* superficiale (angina Duguet din febra tifoidă, angina fuzospirilară Vincent) sau/și de necroze (țesutul amigdalian este de culoare cenușie, hemoragic, devitalizat). În unele cazuri, bolnavul exală un miros putrind (angina Vincent, unele angine ulceronecrotice), ceea ce denotă prezența preponderentă a florei bacteriene anaerobe. Mai rar, anginele sînt *veziculoase* (herpangina ș.a.), cu vezicule mai mari, care se sparg, sau cu microvezicule abia vizibile.

Ganglionii submandibulari și laterocervicali sînt deseori măriți de volum (ating dimensiuni mai mari în angina difterică și mononucleoza infecțioasă) și, de obicei, dureroși.

La fenomenele locale se adaugă fenomene infecțioase generale, mai accentuate în anginele bacteriene: febră, frison, curbatură, uneori stare toxică, grețuri, vărsături. În unele cazuri, aceste fenomene domină tabloul clinic, fără ca bolnavul să semnaleze simptomatologie faringiană, fapt care impune examinarea obligatorie a faringelui în orice boală febrilă acută nediferențiată, cu precădere la copii.

Diagnosticul etiologic, uzual, urmărește în primul rînd diferențierea anginelor streptococice de anginele nestreptococice (mai ales cele virale), în vederea stabilirii oportunității terapiei cu antibiotice (tabloul 7. IV.).

Tabelul 7.IV.

Diagnosticul etiologic complex al principalelor angine și faringite acute (vezi și fig. 7.2.)

Criterii de diagnostic etiologic	Etiologia				
	Streptococcus pyogenes (β-hemolitic) grupa A	Fuzospirili (angina Vincent)	*Corynebacterium diphtheriae*	Virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă)	Virusuri respiratorii
A. *Criterii clinice*					
Manifestări generale					
Debut	brusc	insidios (brusc)	insidios	progresiv	progresiv
Febră	mare	inconstantă	inconstantă, mică	mare, moderată	moderată, mare
Stare generală	moderat (mult) alterată	inconstant alterată	stare toxică	moderat modificată	moderat modificată
Manifestări faringo-amigdaliene					
Dureri	foarte accentuate	variabile (mari)	moderate, absente	moderate	moderate
Hiperemie	foarte accentuată	moderată, perilezională	absentă, mică	moderată (accentuată)	evidentă, accentuată
Exsudat	gălbui, (alb, cenușiu), bilateral, punctiform (confluent)	uni- sau bilateral, cenușiu, neaderent	uni- sau bilateral, pseudomembranos alb-cenușiu, aderent, extensiv, pareză de văl	punctiform sau pseudomembranos, albicios, neaderent, neextensiv	inconstant, discret, punctiform, translucid
Vezicule	absente	absente	absente	absente	uneori (*Herpes simplex:* angina herpetică; Coxsackie grupa A: herpangina)
Ulcerații	absente	uni- sau bilaterale, relativ profunde, miros putrid	absente	absente	uneori, superficiale
Alte manifestări					
Adenopatii cervicale	moderate, bilaterale, dureroase	unilaterale de obicei	accentuate, bilaterale, nedureroase	moderate (accentuate), bilaterale, puțin dureroase	mici, bilaterale puțin dureroase
Adenopatii generalizate	absente	absente	absente	uneori	absente
Splenomegalie	absentă	absentă	absentă	frecventă	absentă

(Continuare) *Tabelul 7.IV.*

Criterii de diagnostic etiologic	Etiologia				
	Streptococcus pyogenes (β-hemolitic) grupa A	Fuzospirili (angina Vincent)	*Corynebacterium diphtheriae*	Virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă)	Virusuri respiratorii
Catar respirator superior	uneori rinită, sinuzită purulentă	absent	absent	absent	sinuzită, laringită, traheită nepurulentă
Exantem	absent (prezent în scarlatină)	absent	absent	rareori, discret, de aspect variabil	absent
B. *Criterii epidemiologice*	uneori (deseori)	rareori	uneori (deseori)	uneori	deseori
C. *Criterii de laborator* *Hematologice* Număr de leucocite	mult crescut	uneori crescut	normal	crescut/mult crescut	normal
Formula leucocitară	polinucleoză	variabilă	normală	principala metodă: mononucleoză polimorfă cu prezența de celule monocitoide-plasmocitoide	normală (discretă limfomonocitoză)
Microbiologice (exsudat faringian) Frotiuri colorate	neconcludente	metodă principală: foarte frecvenți fuzospirili	sugestiv: bacili grampozitivi subțiri, incurbați, granulații metacromatice	neconcludent (floră abundentă, polimorfă)	neconcludent (floră săracă)
Culturi	metodă principală (geloză-sînge): *Streptococcus pyogenes* (β-hemolitic) grupa A	neconcludente	metodă principală (medii speciale): *Corynebacterium diphtheriae* toxigen	bacteriologice: neconcludente virusologice: posibile, dificile, de excepție	bacteriologice: neconcludente virusologice: posibile, dificile, de excepție
Serologice	ASLO	nu există	nu există	metodă principală: testul anticorpilor eterofili metodă de excepție: anticorpi antivirus E.B.	metodă de excepție

În favoarea etiologiei streptococice pledează existenţa unui mare număr dintre argumentele de prezumţie: vîrsta (mai ales preşcolari şi şcolari), existenţa unei izbucniri de infecţii streptococice în mediul din care provine bolnavul, debutul brusc, greţurile şi vărsăturile la copii, roşeaţa vie şi edemul faringian, depozitele pultacee, prezenţa de peteşii sau foliculi roşii pe văl, adenopatia cervicală dureroasă. Aceste manifestări, rareori prezente în întregime (aspectul clinic fiind incomplet în general) pot fi întîlnite — cu incidenţă mai mică — şi în anginele nestreptococice (cca 1/5 din anginele adenovirale se manifestă şi prin exsudat, de obicei mai subţire, translucid).

În favoarea etiologiei nestreptococice (virale, de obicei), pledează începutul mai puţin brusc şi cu simptome locale şi generale mai atenuate, prezenţa veziculelor, a ulceraţiilor (fuzospirili), coafectarea catarală a conjunctivelor, a mucoasei nazale, laringiene şi traheale, precum şi existenţa în anturaj a unor cazuri de infecţii respiratorii ale căilor superioare. Existenţa adenopatiilor şi în afara regiunii cervicale, precum şi a splenomegaliei, pledează pentru diagnosticul de mononucleoză infecţioasă.

Trebuie avut în vedere că există şi *angine mixte, virale+streptococice*, de obicei prin infectare succesivă.

Precizarea etiologiei streptococice se poate face numai prin *culturi din exsudatul nazofaringian*, efectuate la bolnav (şi la contacţii sănătoşi, în cazul copiilor) pe geloză-sînge de oaie. Recoltarea trebuie făcută înainte de administrarea de antibiotice sau de antiseptice locale şi pe nemîncate, preferabil dimineaţa. Tampoanele recoltate trebuie inoculate cît mai repede pe geloză-sînge de oaie, mediu care apoi va fi imediat incubat. Ele pot fi păstrate 1—2 zile cufundate în medii de conservare numai în cazul în care incubarea imediată a mediului nu este posibilă. Însămînţarea pe geloză-sînge trebuie făcută dispersînd exsudatul de pe tampon astfel încît să existe concomitent zone mai bogate şi mai slab inoculate. Este foarte recomandabil ca rezultatele să fie exprimate semicantitativ, în funcţie de proporţia pe care streptococii betahemolitici o au faţă de restul florei şi anume: sub 25%= +; 26—50% = ++; 51—75% = +++; peste 75% = ++++. Acesta constituie un criteriu de diferenţiere a purtătorilor de streptococi de cei cu angine acute streptococice. Negativitatea culturilor, chiar în cazul recoltărilor corecte, nu poate elimina total etiologia streptococică, mai ales în prezenţa celorlalte criterii amintite. Creşterea exagerată a florei normale poate masca existenţa streptococilor betahemolitici grupa A. Mediile selective cu antibiotice (neomicină 30 µg/ml, acid nalidixic 15 µg/ml şi, eventual amfotericină B, contra fungilor, 3 µg/ml) dau randament superior mediului geloză-sînge. Microscopia imunofluorescentă are un randament maxim.

Streptococii izolaţi vor fi studiaţi prin *testul cu bacitracină* pentru a se stabili dacă sînt din grupa A (fidelitatea testului este de 90%, comparativ cu metodele imunologice, mai laborios de executat).

Culturile din exsudatul faringian, efectuate pe medii adecvate; sînt utile şi în angine acute produse de celelalte bacterii, mai rar implicate etiologic.

Frotiurile din exsudatul faringian colorate cu metoda Gram sînt utile doar pentru depistarea fuzospirililor

(bacterii oportuniste anaerobe, gram-negative, care nu cresc pe mediile uzuale și care au semnificație patologică doar dacă sînt în cantitate mare, dominînd net restul florei), a fungilor și a *B. anthracis* (angina cărbunoasă, care este foarte rară).

Reacția ASLO nu are de obicei valoare în diagnosticul anginelor streptococice acute, formarea anticorpilor fiind mai tardivă. Găsirea unor titruri mai mari de 250 U/ml denotă fie infecții anterioare recente, repetate, fie o reactivitate imunologică crescută, care indică un risc crescut de complicare cu reumatism acut. În ser există uneori inactivatori nespecifici (lipoproteine) care pot da titruri ASLO fals pozitive și care trebuie, ca atare, îndepărtați cu rivanol, sulfat de dextran, clorură de calciu, albumină sau prin încălzire.

Investigațiile nespecifice de laborator pot sprijini etiologia streptococică (leucocitoză mai mare de 12 000/mmc cu polinucleoză, eventual și cu eozinofilie; VSH mult crescută; proteina C reactivă prezentă) sau cea virală (număr normal sau crescut de leucocite, cu preponderența mononuclearelor, uneori cu aspect polimorf, plasmocitoid).

Terapia anginelor nestreptococice este foarte simplă: repaus, dietă lichidă/semilichidă, gargară cu ceai de mușețel, comprese umede pe gît, acid acetilsalicilic sau aminofenazonă. Antibioticele, antisepticele locale (inclusiv violetul de gențiană) sînt inutile și, ca atare, contraindicate.

Tratamentul de elecție al anginelor streptococice este penicilina (în 2—3 administrări/24 ore), la care streptococul grupa A este întotdeauna sensibil. Se administrează penicilină G, intramuscular, 1 200 000 U.I./24 de ore la adulți, și 600 000 U.I./24 de ore la copiii sub 35 kg, în 3 sau 2 prize. După cîteva zile de tratament cu penicilină G sau chiar de la început, se poate da fie penicilină V, pe nemîncate, 1 600 000 U.I./24 ore (respectiv 800 000 U.I. la copiii sub 35 kg), în 3—2 prize, fie *Efitard* intramuscular, o fiolă la 12 ore, timp de 4—5 zile, fie *Moldamin*, 1 200 000 U.I. (respectiv 600 000 U.I. la copii) în ziua 1 și apoi, repetat în a 4-a sau a 5-a zi de la prima administrare.*

Totdeauna trebuie asigurată — prin diversele scheme menționate — o acoperire cu penicilină pe o durată de 10—12 zile, condiție necesară pentru a se realiza sterilizarea faringelui în peste 90% din cazuri. În formele severe, cu risc de diseminare a infecției, se va folosi numai penicilina G, intramuscular, în doze de 2—3 ori mai mari.

Profilaxia cu penicilină a anginelor se face numai împotriva streptococilor betahemolitici grupa A.

La bolnavii cu risc mare de complicații poststreptococice (reumatism acut anterior, valvulopatii, nefrite, angine repetate etc.), se face și profilaxia reinfecțiilor streptococice, uneori pe o durată de mulți ani (pînă la vîrsta de 18—21 ani) fie cu *Moldamin*, 600 000 sau 1 200 000 U.I. la interval de 5—10 zile, fie cu penicilină V, 200 000 U.I. de 2—3 ori pe zi, administrată pe nemîncate. Uneori este indicată profilaxia cu penicilină V în colectivitățile de copii în care au apărut mai multe cazuri de infecții streptococice.

Amigdalectomia la bolnavii cu factori mari de risc ocupă un loc controversat în profilaxia recăderilor. Indicată ferm în amigdalitele cronice

* Vezi și Ordinul M.S. nr. 181/1978 privind prevenirea și combaterea infecțiilor streptococice.

cu focare infecţioase persistente manifeste, utilitatea ei este discutabilă în cazul unor amigdale cu aspect normal. Incidenţa faringitelor acute, mai ales streptococice, scade, de cele mai multe ori, net după amigdalectomie, dar, cu precădere, doar în primii ani după intervenţie.

Bolnavii alergizaţi la penicilină vor fi trataţi cu eritromicină propionil, 1 g/24 de ore, în 2 sau 3 prize, cu clindamicină 750 mg/24 ore în 3 prize, sau cu cotrimoxazol, 2 g/24 ore în 2 prize, durata terapiei fiind tot de 10 zile. Este o greşeală să se trateze anginele streptococice cu tetraciclină, cloramfenicol, sulfamide, oxacilină ş.a., deoarece mulţi streptococi betahemolitici sînt fie rezistenţi, fie mai puţin sensibili la aceste medicamente. Ampicilina are eficacitate asemănătoare cu penicilina G, dar suficiente dezavantaje pentru a nu fi niciodată preferată.

După o angină streptococică, convalescenţii vor fi urmăriţi timp de aproximativ o lună, clinic şi prin examenul de urină, în vederea depistării precoce a unei glomerulonefrite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Breese B. B., Disney F. A., Talpey W. B. — Penicillin in streptococcal infections. Total dose and frequency of administration, Amer. J. Dis. Child., 1965, *110*, 125.

Breese B. B., Disney F. A., Talpey W., Green J. L., Tobin J. — Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administreted twice daily with erytromycin, penicillin phenoxymethyl and clindamicin administered three times daily, Amer. J. Dis. Child., 1974, *128*, 457.

Bocârnea C., Mătuşa R. — Aspecte actuale în clinica bolilor produse de streptococul betahemolitic din grupa A la adulţi. Consideraţii asupra a 850 de cazuri internate în 1975 în Spitalul clinic de boli infecţioase „Colentina", Viaţa med. (Buc.), 1976, *23*, 265.

Freeburg P.W., Buckingham J.M. — Evaluation of the Bacti-Lab streptococci culture systems for selective recovery and identification of group A streptococci, J. clin. Microb., 1976, *3*, 443.

Kindler U. — Die klinische Wertigkeit einer modifizierten Antistreptolysintiter-Reaktion, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 2 115.

Manicatide E., Horhogea G. — Concepţii actuale în sindromul poststreptococic. Criterii de diagnostic şi tratament, Viaţa med. (Buc.), 1976, 23, 271.

* * * — Streptococcal sore throat, Brit. med. J., 1972, *3*, 132.

Ulmeanu V. — Supravegherea infecţiilor streptococice în colectivităţi de copii, Viaţa med. (Buc.) 1976, *23*, 269.

Voiculescu M. — Infecţiile streptococice: declin ori manifestări schimbătoare?, Viaţa med. (Buc.), 1976, *23*, 257.

7.10. ABCESUL PERIAMIGDALIAN

Abcesul periamigdalian este supuraţia acută bacteriană a spaţiului periamigdalian; el nu apare la persoane cu amigdale atrofiate sau extirpate. De obicei, din punct de vedere etiologic, este implicat streptococul betahemolitic grupa A, dar boala poate fi produsă şi de alte bacterii.

Diagnosticul se stabileşte pe durerile faringiene unilaterale, foarte intense, făcînd imposibilă deglutiţia, şi trismus. Faringele, uneori greu de examinat, este asimetric, prin bombarea unei loji amigdaliene, cu propulsia amigdalei către linia mediană şi — uneori — prin hemipareza vălului palatin. La palparea digitală se poate percepe fluctuenţă, iar puncţia efectuată în punctul de maximă bombare, cam la 1 cm deasupra marginii vălului, permite uneori scoaterea cîtorva ml de puroi în care se evidenţiază streptococi sau care este, aparent, abacterian.

cu focare infecţioase persistente manifeste, utilitatea ei este discutabilă în cazul unor amigdale cu aspect normal. Incidenţa faringitelor acute, mai ales streptococice, scade, de cele mai multe ori, net după amigdalectomie, dar, cu precădere, doar în primii ani după intervenţie.

Bolnavii alergizaţi la penicilină vor fi trataţi cu eritromicină propionil, 1 g/24 de ore, în 2 sau 3 prize, cu clindamicină 750 mg/24 ore în 3 prize, sau cu cotrimoxazol, 2 g/24 ore în 2 prize, durata terapiei fiind tot de 10 zile. Este o greşeală să se trateze anginele streptococice cu tetraciclină, cloramfenicol, sulfamide, oxacilină ş.a., deoarece mulţi streptococi betahemolitici sînt fie rezistenţi, fie mai puţin sensibili la aceste medicamente. Ampicilina are eficacitate asemănătoare cu penicilina G, dar suficiente dezavantaje pentru a nu fi niciodată preferată.

După o angină streptococică, convalescenţii vor fi urmăriţi timp de aproximativ o lună, clinic şi prin examenul de urină, în vederea depistării precoce a unei glomerulonefrite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Breese B. B., Disney F. A., Talpey W. B. — Penicillin in streptococcal infections. Total dose and frequency of administration, Amer. J. Dis. Child., 1965, *110*, 125.

Breese B. B., Disney F. A., Talpey W., Green J. L., Tobin J. — Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administreted twice daily with erytromycin, penicillin phenoxymethyl and clindamicin administered three times daily, Amer. J. Dis. Child., 1974, *128*, 457.

Bocârnea C., Mătuşa R. — Aspecte actuale în clinica bolilor produse de streptococul betahemolitic din grupa A la adulţi. Consideraţii asupra a 850 de cazuri internate în 1975 în Spitalul clinic de boli infecţioase „Colentina", Viaţa med. (Buc.), 1976, *23*, 265.

Freeburg P.W., Buckingham J.M. — Evaluation of the Bacti-Lab streptococci culture systems for selective recovery and identification of group A streptococci, J. clin. Microb., 1976, *3*, 443.

Kindler U. — Die klinische Wertigkeit einer modifizierten Antistreptolysintiter-Reaktion, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 2 115.

Manicatide E., Horhogea G. — Concepţii actuale în sindromul poststreptococic. Criterii de diagnostic şi tratament, Viaţa med. (Buc.), 1976, 23, 271.

* * * — Streptococcal sore throat, Brit. med. J., 1972, *3*, 132.

Ulmeanu V. — Supravegherea infecţiilor streptococice în colectivităţi de copii, Viaţa med. (Buc.) 1976, *23*, 269.

Voiculescu M. — Infecţiile streptococice: declin ori manifestări schimbătoare?, Viaţa med. (Buc.), 1976, *23*, 257.

7.10. ABCESUL PERIAMIGDALIAN

Abcesul periamigdalian este supuraţia acută bacteriană a spaţiului periamigdalian; el nu apare la persoane cu amigdale atrofiate sau extirpate. De obicei, din punct de vedere etiologic, este implicat streptococul betahemolitic grupa A, dar boala poate fi produsă şi de alte bacterii.

Diagnosticul se stabileşte pe durerile faringiene unilaterale, foarte intense, făcînd imposibilă deglutiţia, şi trismus. Faringele, uneori greu de examinat, este asimetric, prin bombarea unei loji amigdaliene, cu propulsia amigdalei către linia mediană şi — uneori — prin hemipareza vălului palatin. La palparea digitală se poate percepe fluctuenţă, iar puncţia efectuată în punctul de maximă bombare, cam la 1 cm deasupra marginii vălului, permite uneori scoaterea cîtorva ml de puroi în care se evidenţiază streptococi sau care este, aparent, abacterian.

Terapia se face cu penicilină G intramuscular, 2 400 000 U.I./24 ore, timp de 5—7 zile. Se aspiră puroiul cu acul și, în cazurile cu fluctuență netă sau în cele care nu tind să se amelioreze cu acest tratament, se procedează la incizie. Se adaugă analgezice, gargarisme, comprese cervicale, repaus, aport suficient de lichide.

7.11. ANGINA VINCENT

Angina Vincent este o infecție faringiană produsă de fuzospirili anaerobi, cu evoluție acută sau prelungită în cazul în care nu este tratată. Poate fi sau nu asociată cu gingivita necrotică Vincent.

Diagnosticul se pune pe dureri faringiene, uneori intense, febră și existența, des unilaterală, a unei ulcerații amigdaliene, pe fond de hiperemie și edem, acoperită cu un depozit cenușiu-murdar, ușor detașabil și însoțit frecvent de miros fetid și adenită cervicală dureroasă.

Frotiurile din exsudatul recoltat din ulcerație, colorate Gram sau — de preferat — cu fucsină diluată ușor încălzită pe lamă, arată prezența unei cantități mari de fuzospirili. Culturile pe geloză-sînge pot elimina etiologia streptococică.

Terapia se face cu penicilina G 1 600 000 U.I./24 ore sau cu metronidazol, 1 g/24 ore în 4 prize (supt 10—15 min. înainte de a fi înghițit), pe timp de 4—7 zile.

7.12. FARINGITA GONOCOCICĂ

Este o boală recent descrisă, produsă prin contact orogenital. Poate fi asociată sau nu cu uretrită gonococică.

Diagnosticul clinic este greu de pus, infecția fiind de obicei asimptomatică sau oligosimptomatică: jenă discretă la deglutiție, cu sau fără hiperemie și exsudat faringoamigdalian. Foarte rar, bolnavul are febră, uneori artralgii (mai rar artrite) migratorii.

Confirmarea se face prin cultivarea exsudatului faringian (și a secreției uretrale) pe medii speciale (de exemplu Thayer-Martin), investigație care ar trebui făcută mai frecvent la bolnavii venerieni.

Terapia, uneori dificilă, este aceeași ca a uretritei, cervicitei și rectitei gonococice: fie penicilină-procaină 4 800 000 U.I. intramuscular, injectată în cel puțin 2 locuri diferite, asociată cu probenecid 1 g, administrat cu 30 min. înainte, fie ampicilină peroral 3,5 g, plus 1 g de probenecid, simultan.

La cei sensibilizați la penicilină sau în caz de eșec se va administra fie tetraciclină peroral — 1,5 g prima doză, apoi 0,5 g de 4 ori pe zi, timp de 4 zile — fie spectinomicină *(Trobicin)* intramuscular profund, doză unică de 2 g la bărbați și 4 g la femeie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Gonorrhoea of the pharynx, Brit. med. J., 1974, *3*, 132.

* * * — Venereal diseases branche, state and community service division. Center for disease control Atlanta-Georgia. Recommended treatment schedules for gonorrhoea, Ann. intern. Med., 1972, *76*, 991.

7.13. TULAREMIA FARINGIANĂ

Zoonoză foarte rară, tularemia este produsă de ingestia de carne de vînat infectată și insuficient tratată termic.

Diagnosticul de suspiciune se pune pe împrejurările epidemiologice și pe existența unei angine necrotice, cu adenită cervicală, febră, uneori cu formare de abcese palatine, manifestări abdominale, pneumonie sau septicemie. Boala nu este influențată de tratamentul cu penicilină, eventual aplicat.

Confirmarea se face greu, prin izolarea agentului — *Pasteurella tularensis* — și, mai frecvent, începînd din a 2-a săptămînă de boală, prin seroaglutinare. Există reacții serologice pozitive încrucișate cu infecțiile produse de *Brucella abortus*.

Terapia de elecție este cu streptomicină 2 g/24 ore, timp de o săptămînă, și apoi 1 g/24 ore, încă o săptămînă.

7.14. ANGINA DIFTERICĂ

Angina difterică (difteria faringiană) este produsă de tulpinile toxigene de *Corynebacterium diphteriae*. Actualmente foarte rară în țara noastră, datorită imunizării active a tuturor copiilor, difteria nu este încă eradicată complet. Ea mai poate apărea la copiii care nu au fost vaccinați sau care nu s-au imunizat după vaccinare, datorită unei imunodeprimări tranzitorii sau permanente. Gravitatea difteriei netratate la timp continuă să fie mare, prin posibilitatea de extindere la laringe și prin complicațiile toxice, uneori îndepărtate — miocardită, șoc, polinevrită.

Diagnosticul clinic este hotărîtor pentru terapie. El este relativ ușor în formele tipice: boala începe insidios, cu febră mică și alterare progresivă a stării generale — astenie, indiferență, scăderea apetitului, paloare, tahicardie. Durerile faringiene sînt discrete sau lipsesc. Faringele este hiperemic, edemațiat și amigdalele prezintă un exsudat albicios, detașabil la început, apoi aderent, cu rapidă tendință la extensie locală și spre pilieri, faringe, amigdala cealaltă, văl sau laringe. Pseudomembrana este albcenușie sau brun-hemoragică, foarte greu detașabilă și lăsînd dedesubt un țesut sîngerînd; este nedisociabilă în apă. Este caracteristică dar nu patognomonică pentru difterie, putînd fi întîlnită și în alte angine — sub un aspect mai atipic: în angina ulceromembranoasă Vincent, streptococică și, mai ales, în mononucleoza infecțioasă. Foarte sugestivă pentru difterie este paralizia vălului palatin, cu refluarea lichidelor pe nas la deglutiție.

Ganglionii cervicali sînt măriți, foarte puțin dureroși și — în cazurile grave — înconjurați de un edem periganglionar considerabil, dînd aspectul de „gît proconsular".

Unele angine difterice, mai ales în izbucnirile epidemice din colectivitățile de copii, îmbracă un aspect cu totul banal, cel puțin în primele zile. De aceea, criteriul epidemiologic este de foarte mare importanță în declanșarea suspiciunii clinice și a investigațiilor de laborator.

Lipsa vaccinării antidifterice anterioare și prezența unei reacții Shick pozitive (interpretabilă în 24 de ore) indică receptivitatea pentru difterie, pledînd — alături de criteriile clinice și epidemiologice — în direcția acestei boli.

Examenele bacteriologice sînt de două categorii, cu valoare practică diferită. Frotiurile din exsudatul faringian informează imediat, dar numai prezumtiv, în timp ce culturile dau informații precise, dar prea tardive, pentru a mai putea influența în mod eficient terapia.

Recoltarea exsudatului faringian se face frecînd bine tamponul recoltor pe pseudomembrane — eventual sub acestea — sau, în orice caz, pe leziunile amigdaliene maxime. În toate cazurile suspecte de difterie se recoltează cel puțin două tampoane: pentru frotiuri și pentru culturi. Ambele investigații trebuie făcute de urgență, la orice oră. În lipsa laboratorului, clinicianul însuși va efectua și examina imediat frotiurile și va însămînța mediile de cultură, care vor fi apoi studiate de bacteriolog.

sau cu crisoidină. Bacilii difterici — uneori foarte frecvenți pe frotiuri — sînt slab grampozitivi (se decolorează ușor la contactul cu alcool-acetonă). Ei au granulații metacromatice Babeș-Ernst situate de obicei polar, sînt subțiri, polimorfi, au capetele ușor îngroșate, sînt puțin curbați și sînt situați izolați sau grupați în unghiuri („litere chinezești"). Aceste caractere pledează puternic pentru *Corynebacterium diphteriae*, dar ele pot fi întîlnite și la alte bacterii saprofite din grupul *Corynebacterium*, *Actinomyces* și chiar la streptococi (pe frotiurile din culturi).

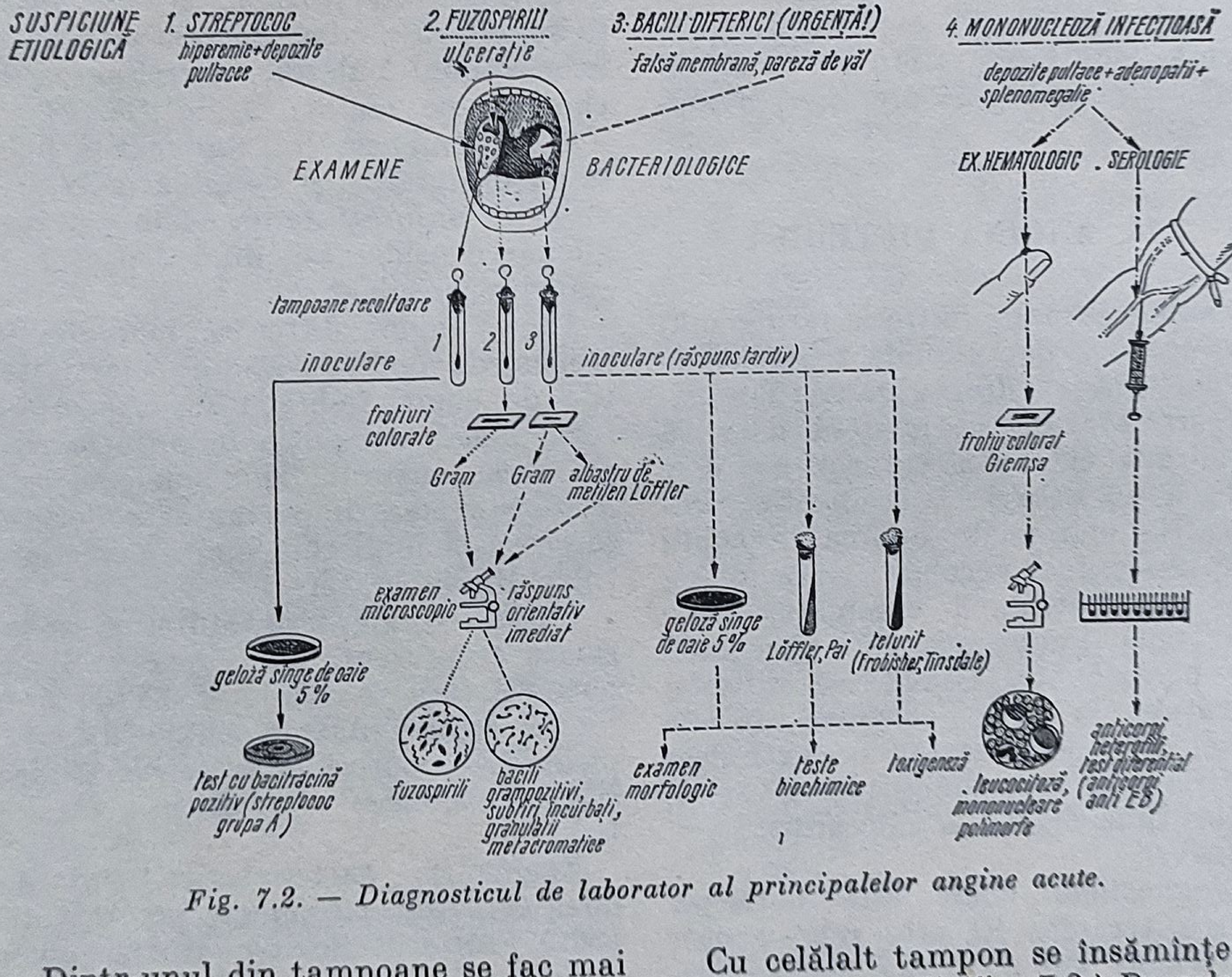


Fig. 7.2. — Diagnosticul de laborator al principalelor angine acute.

Dintr-unul din tampoane se fac mai multe frotiuri colorate cu metoda Gram (se pot depista și fuzospirili) și cu albastru de metilen alcalin Löffler, eventual și cu albastru de toluidină

Cu celălalt tampon se însămînțează 3 tipuri de medii (fig. 7.2.) Pe geloză-sînge cresc bacilii difterici și pot fi identificați și streptococii grupa A, care fie pot fi asociați cu *C. diphteriae*,

fie pot fi ei înşişi cauza anginei. Pe medii cu ser coagulat de bou (Loeffler) sau cu ou coagulat (Pai), *C. diphteriae* creşte mai repede decît celelalte bacterii din faringe — în 12—18 ore — şi prezintă o morfologie caracteristică. Pe mediile cu telurit de potasiu (Frobisher, Tinsdale, Gundel-Tietz, Clauberg), selective pentru celelalte bacterii, *C. diphteriae* produce în 36—48 de ore colonii caracteristice, de culoare cenuşiu-închis. Bacilii difterici izolaţi sînt supuşi apoi la teste biochimice şi de toxigeneză *(in vitro* sau pe animal), care furnizează rezultatele în 3 zile. În nici un caz, tratamentul nu va fi amînat pînă la obţinerea tuturor acestor examene tardive.

Bolnavilor suspecţi de angină difterică li se va face de urgenţă o leucogramă pentru a putea fi exclusă mononucleoza infecţioasă.

Terapia principală constă în administrarea de ser antidifteric purificat şi concentrat. Hotărîrea în acest sens se bazează, în primul rînd, pe aspectul clinic şi trebuie luată urgent, deoarece antitoxina neutralizează numai toxina difterică circulantă. Seroterapia este astfel eficientă doar în zilele 1—3 de boală, după ziua a 4-a de la debut fiind inoperantă. Dacă bolnavul suspectat este un copil, vîrstă la care boala este mai frecventă, în caz de dubiu este mai bine să se administreze serul imediat. Dacă bolnavul este un adult vaccinat, se mai poate aştepta pînă a doua zi, pentru obţinerea de informaţii suplimentare de ordin bacteriologic. Posologia este în funcţie de întinderea pseudomembranelor, de greutatea corporală, de intensitatea fenomenelor toxice şi variază de la 5 000 la 20 000 U.I. Doze mai mari (40 000-100 000 U.I.) sînt în general inutile, dar se folosesc totuşi în formele grave, mai ales în cele cu interesarea laringelui sau diagnosticate tardiv. Administrarea antitoxinei eterologe se face cu toate precauţiile pentru evitarea accidentelor grave de hipersensibilizare.

Antibioticele au doar rol auxiliar. Ele nu au efect antitoxic, dar grăbesc dispariţia *C. diphteriae* din faringe. Eritromicina este antibioticul de elecţie: 2—3 g/24 ore la adult şi 50 mg/kilocorp / 24 ore la copil, timp de 7—10 zile. În locul ei se pot folosi ampicilina, penicilina G sau o cefalosporină, eventual tetraciclină sau cloramfenicol. Corticoterapia nu este indicată.

Dieta va cuprinde alimente adaptate la posibilităţile de deglutiţie ale bolnavului. Repausul strict la pat este obligatoriu în cursul bolii şi la începutul convalescenţei. Eforturile fizice sînt interzise pe cel puţin 50—60 de zile, perioadă în care bolnavul trebuie supravegheat atent clinic şi prin ECG repetate, pentru posibilitatea apariţiei unei miocardite, care se traduce mai ales prin tulburări de ritm, mai rar prin insuficienţă cardiacă dreaptă sau stîngă. Tratamentul miocarditei difterice este dificil şi controversat. Medicamentele antiaritmice şi cardiotonice pot fi în acest caz nocive. În insuficienţa cardiacă se restrîng sarea şi lichidele şi se dau, cu prudenţă, diuretice. Şocul cardiogen sau prin mecanism complex se poate instala brutal, fiind foarte grav. Terapia lui urmăreşte refacerea masei circulante prin perfuzii intravenoase şi readaptarea patului vascular prin medicamente vasoactive. În caz de extindere a falselor membrane la laringe, cu asfixie, se face intubaţie nazo- sau orolaringiană sau, la nevoie, traheostomie.

Difteria este boală din grupa A, de izolare şi declarare obligatorie.

Profilaxia se face prin vaccinarea populaţiei receptive cu anatoxină difterică. La adulţi, injectarea de ana-

toxină va fi precedată de testarea unei eventuale sensibilizări la anatoxină prin testul Moloney: 0,1 ml anatoxină fluidă purificată, diluată 1/100, injectată intradermic; se urmărește 24 de ore pentru observarea unei reacții locale. În caz de sensibilizare, anatoxina va fi injectată în cantități și concentrații progresive. Contacții (mai ales copiii) imunizați anterior vor primi un rapel, iar cei neimunizați sau cu testul Shick negativ, vor primi eritromicină timp de 7 zile, asociind eventual (cu precauțiile de rigoare) 3 000—5 000 U. antitoxină intramuscular.

Purtătorii de *C. diphteriae* trebuie asanați prin administrarea fie de eritromicină 25—50 mg/kilocorp/24 ore, fie cu penicilină 600 000 U.I./24 ore, pe timp de 10—14 zile, cu control după oprirea terapiei prin 3 culturi faringiene, la interval de 1—2 zile.

7.15. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Virusul Epstein-Barr (E.B.), agentul patogen al mononucleozei infecțioase, este un herpersvirus larg răspîndit la om.

De obicei, virusul produce *infecții inaparente*, imunizante față de mononucleoza infecțioasă, după care persistă îndelungat în celule, fără a se multiplica. Uneori este eliminat în cantitate mare de către purtători. În unele cazuri, se produc *reactivări ale infecției latente*, sub forma unor rinofaringite banale. Incidența persoanelor normale cu anticorpi specifici este de 40—80%.

Mai rar, virusul distruge celulele limfoide în care se multiplică și determină *mononucleoza infecțioasă*, cu apariție sporadică sau în mici focare epidemice.

Foarte rar — și în prezența unor factori favorizanți în mare parte necunoscuți — virsul E.B. transformă malign celulele, producînd *limfomul Burkitt* sau *carcinomul nazofaringian*. Este posibil să aibă rol și în producerea sarcoidozei, lupusului eritematos diseminat și a bolii Hodgkin.

Mononucleoza infecțioasă este o adevărată leucemie infecțioasă autolimitată. Ea apare mai frecvent la copii și tineri neimunizați spontan față de virusul E.B. Boala este caracterizată de triada: *manifestări clinice polimorfe*, dar dominate de febră, angină și adenolimfoidită acută (adenopatie și splenomegalie), *aspect hematologic sugestiv* și *modificări serologice* paraspecifice și specifice, datorate imunoproliferării induse viral. Diagnosticul pozitiv trebuie susținut prin existența concomitentă a caracterelor clinice, hematologice și serologice.

Și *alte boli infecțioase* pot prezenta manifestări clinice și/sau hematologice asemănătoare cu cele din mononucleoza infecțioasă: toxoplasmoza dobîndită a adultului, unele adenoviroze și mixoviroze, citomegalia, listerioza, infecția cu *Rickettsia sennetsu*, infecții cu micoplasme. Sindromul posttransfuzional, apărut mai ales după circulația extracorporeală, este produs de virusurile citomegalice. După 3—6 săptămîni de la transfuzii cu sînge proaspăt apar: febră, cefalee, dureri abdominale și faringiene, erupții rubeoliforme tranzitorii (accentuate de ampicilină) și, uneori, icter, purpură trombocitopenică, hemoliză, pneumonie, miocardită, pericardită, polinevrită, splenomegalie. În sîngele periferic apare mononucleoză absolută, cu unele elemente atipice. Boala se vindecă spontan în 3—6 săptămîni. În toate aceste cazuri, examenele serologice caracteristice pentru mononucleoza infecțioasă sînt negative.

Diagnosticul etiologic poate fi orientat corect prin investigaţii microbiologice, virusologice şi serologice specifice pentru agenţii citaţi. În *limfocitoza infecţioasă*, pe un fond de manifestări generale foarte discrete, în sîngele periferic se găsesc 20 000—40 000 de limfocite mici/mm³.

Cîteva *boli neinfecţioase* pot imita, clinic şi hematologic, mononucleoza infecţioasă, dar nu şi în ceea ce priveşte serologia caracteristică. Aşa sînt, de exemplu, boala serului, unele reacţii alergice medicamentoase (la PAS, fenilbutazonă, fenilhidantoină) ş.a.

Datorită aspectului polimorf al bolii, mononucleoza infecţioasă este des necunoscută şi — datorită bolilor amintite cu care se aseamănă — acest diagnostic este pus frecvent în mod incorect, fiind nejustificat de criteriul serologic.

Diagnosticul clinic este prezumtiv şi se pune pe apariţia unei stări febrile, cu dureri la deglutiţie, angină pultacee sau pseudomembranoasă, peteşii pe palatul moale şi pe cel dur (în a 5-a — a 7-a zi), însoţite de adenopatii generalizate — mai accentuate cervical — şi splenomegalie. Pe acest fond caracteristic se pot adăuga numeroase alte manifestări: erupţii (uneori purpurice), hepatomegalie, subicter, tulburări gastrointestinale, pleurezie, tulburări cardiace, nefrită, encefalită, paralizii periferice, hemoliză, hemoragii prin trombocitopenie. O manifestare frecventă, foarte sugestivă pentru diagnostic, este apariţia unei erupţii după administrarea de ampicilină. Boala evoluează de obicei spre vindecare spontană în 1—3 săptămîni. Complicaţiile severe sînt foarte rare: ruptură de splină, trombocitopenie gravă, anemie hemolitică, miocardită, obstrucţie laringiană.

Examenul hematologic pledează pentru mononucleoză infecţioasă dacă se pune în evidenţă o leucocitoză de 12 000-15 000/mm³ (foarte rar peste 30 000), cu 50—90% limfomonocite, ceea ce realizează o limfomonocitoză absolută (peste 4 000—5 000/mm³) şi nu numai relativă (fapt care nu are semnificaţie, fiind datorat deseori scăderii cifrei absolute de polinucleare şi nu creşterii celei de limfocite).

Caracteristică este prezenţa celulelor Downey într-o proporţie de peste 20% din total. Ele sînt limfocite T modificate de infecţia virală şi se mai pot găsi — sub numele de „virocite" — şi în alte infecţii (rubeolă, hepatită virală, adenoviroze etc.). De aspect polimorf, ele pot fi clasificate în 3 tipuri:

— Tipul I are nucleul reniform, semănînd cu cel al limfocitului, dar citoplasma slab bazofilă este abundentă, cu aspect vacuolar, uneori de culoare mai închisă la periferie şi cu granulaţii azurofile.

— Tipul II are nucleul asemănător cu cel al limfocitului, dar situat foarte excentric. Citoplasma este mai puţin bazofilă şi vacuolizată şi uneori are granulaţii azurofile.

— Tipul III, mai rar întîlnit, seamănă cu limfoblaştii avînd nucleoli (celule de iritaţie Türk), citoplasmă bazofilă (celule plasmocitoide) şi uneori corpi Auer, caractere care pot îngreuna mult diagnosticul diferenţial cu leucemia acută mieloblastică, mai ales în cazurile rare în care coexistă anemie şi trombocitopenie. Diferenţierea se face hematologic (hematiile şi trombocitele sînt de cele mai multe ori în număr normal, măduva osoasă este doar uşor hiperplaziată mieloid şi deviată la stînga) şi serologic (prezenţa anticorpilor eterofili). Acest tablou hematologic apare de obicei din prima săptămînă de boală, uneori în a doua, şi poate persista 1—2 luni, chiar după retrocedarea simptomatologiei clinice.

Diagnosticul etiologic poate fi orientat corect prin investigaţii microbiologice, virusologice şi serologice specifice pentru agenţii citaţi. În *limfocitoza infecţioasă*, pe un fond de manifestări generale foarte discrete, în sîngele periferic se găsesc 20 000—40 000 de limfocite mici/mm^3.

Cîteva *boli neinfecţioase* pot imita, clinic şi hematologic, mononucleoza infecţioasă, dar nu şi în ceea ce priveşte serologia caracteristică. Aşa sînt, de exemplu, boala serului, unele reacţii alergice medicamentoase (la PAS, fenilbutazonă, fenilhidantoină) ş.a.

Datorită aspectului polimorf al bolii, mononucleoza infecţioasă este des nerecunoscută şi — datorită bolilor amintite cu care se aseamănă — acest diagnostic este pus frecvent în mod incorect, fiind nejustificat de criteriul serologic.

Diagnosticul clinic este prezumtiv şi se pune pe apariţia unei stări febrile, cu dureri la deglutiţie, angină pultacee sau pseudomembranoasă, peteşii pe palatul moale şi pe cel dur (în a 5-a — a 7-a zi), însoţite de adenopatii generalizate — mai accentuate cervical — şi splenomegalie. Pe acest fond caracteristic se pot adăuga numeroase alte manifestări: erupţii (uneori purpurice), hepatomegalie, subicter, tulburări gastrointestinale, pleurezie, tulburări cardiace, nefrită, encefalită, paralizii periferice, hemoliză, hemoragii prin trombocitopenie. O manifestare frecventă, foarte sugestivă pentru diagnostic, este apariţia unei erupţii după administrarea de ampicilină. Boala evoluează de obicei spre vindecare spontană în 1—3 săptămîni. Complicaţiile severe sînt foarte rare: ruptură de splină, trombocitopenie gravă, anemie hemolitică, miocardită, obstrucţie laringiană.

Examenul hematologic pledează pentru mononucleoză infecţioasă dacă se pune în evidenţă o leucocitoză de 12 000-15 000/mm^3 (foarte rar peste 30 000), cu 50—90% limfomonocite, ceea ce realizează o limfomonocitoză absolută (peste 4 000—5 000/mm^3) şi nu numai relativă (fapt care nu are semnificaţie, fiind datorat deseori scăderii cifrei absolute de polinucleare şi nu creşterii celei de limfocite).

Caracteristică este prezenţa celulelor Downey într-o proporţie de peste 20% din total. Ele sînt limfocite T modificate de infecţia virală şi se mai pot găsi — sub numele de „virocite" — şi în alte infecţii (rubeolă, hepatită virală, adenoviroze etc.). De aspect polimorf, ele pot fi clasificate în 3 tipuri:

— Tipul I are nucleul reniform, semănînd cu cel al limfocitului, dar citoplasma slab bazofilă este abundentă, cu aspect vacuolar, uneori de culoare mai închisă la periferie şi cu granulaţii azurofile.

— Tipul II are nucleul asemănător cu cel al limfocitului, dar situat foarte excentric. Citoplasma este mai puţin bazofilă şi vacuolizată şi uneori are granulaţii azurofile.

— Tipul III, mai rar întîlnit, seamănă cu limfoblaştii avînd nucleoli (celule de iritaţie Türk), citoplasmă bazofilă (celule plasmocitoide) şi uneori corpi Auer, caractere care pot îngreuna mult diagnosticul diferenţial cu leucemia acută mieloblastică, mai ales în cazurile rare în care coexistă anemie şi trombocitopenie. Diferenţierea se face hematologic (hematiile şi trombocitele sînt de cele mai multe ori în număr normal, măduva osoasă este doar uşor hiperplaziată mieloid şi deviată la stînga) şi serologic (prezenţa anticorpilor eterofili). Acest tablou hematologic apare de obicei din prima săptămînă de boală, uneori în a doua, şi poate persista 1—2 luni, chiar după retrocedarea simptomatologiei clinice.

Examenele serologice confirmă diagnosticul. Ele se fac cu antigene eterofile (hematii de berbec, cal sau bou), sau specifice (virusul E.B.).

Testul anticorpilor heterofili este cel utilizat curent.

Se începe prin efectuarea testului prezumtiv clasic, care constă în cercetarea aglutininelor antihematii de berbec (testul Paul-Bunnell, cunoscut în țara noastră sub denumirea de reacția Hăngănuțiu). Hematiile conțin un antigen care reacționează specific cu serul de mononucleoză infecțioasă. Sînt semnificative titrurile egale sau mai mari de 1/64 (pentru hematiile de berbec). Dar aceste hematii mai conțin și alte antigene străine de mononucleoza infecțioasă (antigenul Forssman și un antigen prezent și în serul de cal), care le face să poată fi aglutinate — nesemnificativ pentru mononucleoza infecțioasă — atît de serul unor persoane normale care conține anticorpi nespecifici Forssman, cît și de serul persoanelor care au primit cîndva ser de cal.

Testul diferențial de adsorbție (Davidsohn) se aplică la serurile cu titruri egale sau mai mari de 1/64 ale testului prezumtiv. El îndepărtează în prealabil din serul bolnavului anticorpii eterofili nespecifici, prin adsorbție pe *rinichi de cobai* (conține antigene care fixează anticorpii nespecifici de mononucleoză infecțioasă) și pe *hematii de bou* (fixează anticorpii specifici de mononucleoză infecțioasă). Dacă serul adsorbit pe rinichi de cobai continuă să aglutineze hematiile de berbec sau de cal în titruri egale sau mai mari de 1/32, înseamnă că el conține anticorpi specifici de mononucleoză infecțioasă, fapt care — alături de criteriul clinic și de cel hematologic — confirmă diagnosticul (tabelul 7.V.).

Tabelul 7.V.

Testul anticorpilor eterofili, prezumtiv și diferențial, cu hematii de berbec, în diagnosticul mononucleozei infecțioase

	Aglutinarea hematiilor de berbec		
	Testul prezumtiv (aglutinarea directă)	Testul diferențial după adsorbție prealabilă pe:	
		rinichi de cobai	hematii de bou
Mononucleoză infecțioasă	+ (≥ 1/64)	+ (≥ 1/32)	—
Persoane normale care au anticorpi Forssman nespecifici	+ (titruri mici, dar uneori ≥ 1/64)	—	+
Persoane care au primit ser de cal	+ (titruri mici, dar uneori ≥ 1/64)	—	—

Testul de *aglutinare a hematiilor formolate* de cal (pe lamă sau în tuburi) și cel de *hemoliză a hematiilor de bou* (titrul semnificativ este egal sau mai mare de 1/40) sînt mai sensibile și mai specifice, făcînd uneori inutil testul diferențial de adsorbție. Aceste teste se impun tot mai mult în practică.

Argumentul serologic general cel mai sigur este creșterea titrurilor, în dinamică, în cursul bolii.

Anticorpii eterofili apar din prima săptămînă de boală și ating maximul în săptămînile a 2-a — a 4-a, persistînd apoi 3—6 luni. Rar sînt prezenți în titru semnificativ numai la începutul bolii sau ating titruri semnificative doar după săptămîna a 3-a, fapt care face necesară efectuarea testelor serologice de două ori, la începutul bolii și după 10—14 zile (fig. 7.3.). La copiii mai mici de 6 ani, anticorpii eterofili special în cazurile lipsite de anticorpi eterofili, relativ frecvente la sugari și copii. Se folosește tehnica imunofluorescenței indirecte. Găsirea unui titru de IgG specifice mai mic de 1/40 exclude diagnosticul cu multă probabilitate. Rareori, titrurile cresc doar după cîteva săptămîni de la începutul bolii. Prezența de IgM antivirus E.B., chiar în determinare unică, confirmă diagnosticul, în prezența criteriului clinic și hematologic. Titruri mici (pînă la 1/40) de IgG antivirus E.B. pot persista mulți ani. Anticorpii antivirus E.B. nu sînt identici cu anticorpii eterofili (aceștia sînt în întregime IgM), iar între titrurile lor nu există o legătură directă. De asemenea, nu există o relație între titrurile reacțiilor serologice și intensitatea manifestărilor clinice și hematologice.

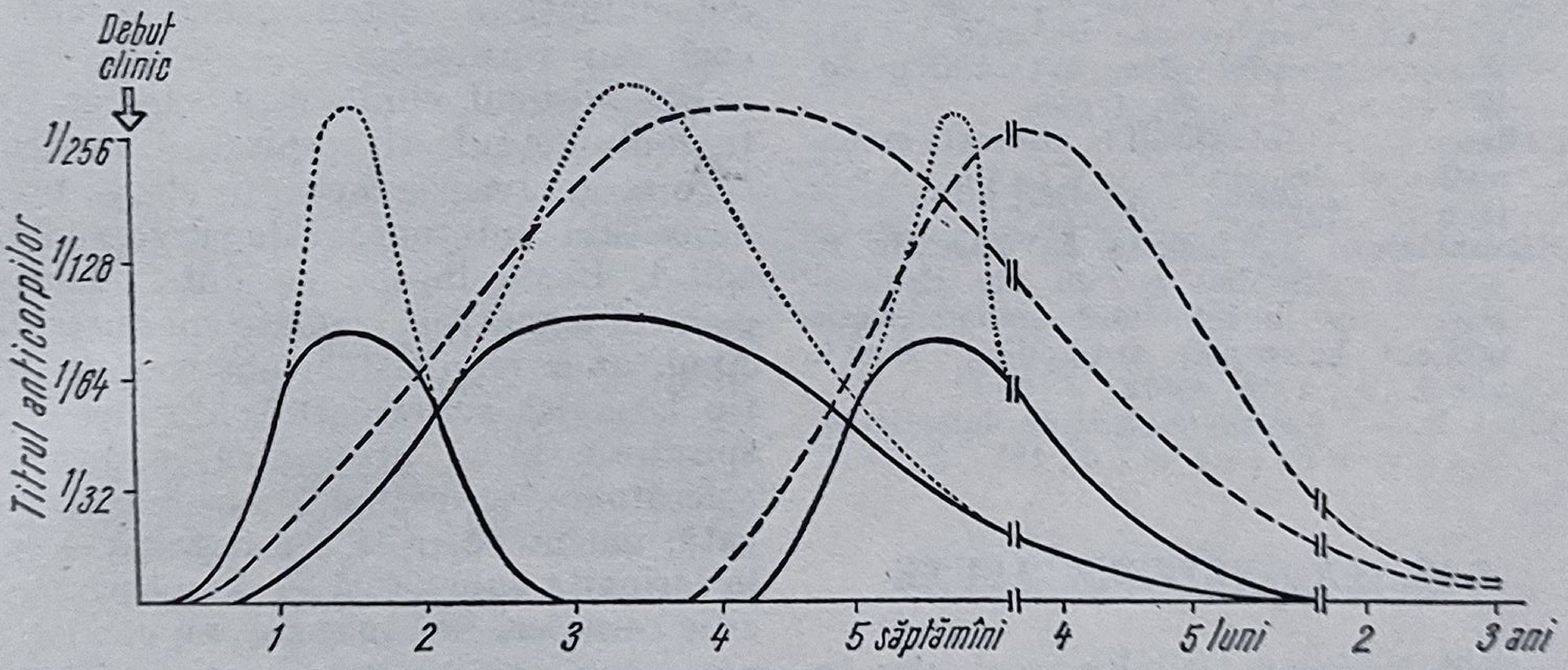


Fig. 7.3. — Posibilități ale dinamicii reacțiilor serologice în mononucleoza infecțioasă. Anticorpi heterofili neadsorbabili pe rinichi de cobai și adsorbabili pe hematii de bou: — (mai frecvent) și .... (mai rar); — — — anticorpi fluorescenți antivirus EB.

lipsesc deseori, fapt care îngreunează precizarea diagnosticului.

Testarea anticorpilor antivirus E.B., recent introdusă, prezintă greutăți tehnice, dar dă informații foarte utile, în

Alte reacții serologice datorate IgM pot fi fals pozitive în cursul bolii datorită creșterii importante a acestei fracțiuni: aglutinine la rece (anticorpi anti *i*), factorul reumatoid, teste pentru sifilis.

Deseori, sînt crescute moderat transaminazele și fosfataza alcalină. Puncția-biopsie hepatică poate depista o infiltrare accentuată cu celule limfoide a spațiilor porte și intertrabeculare. Biopsia ganglionilor limfatici poate duce la confuzie cu sarcoamele și limfoamele maligne.

Terapia este simptomatică: antipiretice, gargară cu ceai de mușețel, eventual *Faringosept* (pentru flora bacteriană asociată), comprese la gît. Antibioticele nu influențează evoluția bolii. În cazurile mai severe se poate aplica prednison 1 mg/kilocorp /24 ore, zilnic sau odată la 2 zile, pînă la atenuarea simptomatologiei severe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Le virus d'Epstein-Barr, Nouv. Presse méd., 1976, *5*, 246.

Goetz O., Peller P. — Untersuchungen zur Wertigkeit serologische Befunde bei der Mononucleosis infectiosa, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 1 645.

Iosifescu Ș. — Actualități în etiologia mononucleozei infecțioase, Viața med. (Buc.), 1977, *24*, 101.

Mikoskelainen J., Leikola J., Klemola E. — IgM antibodies specific for Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis without heterophil antibodies, Brit. med. J., 1974, *4*, 72.

Varet B. — La mononucléose infectieuse, Nouv. Presse méd., 1973, *2*, 1 591.

7.16. LARINGITELE ACUTE

Boli frecvent întîlnite, mai ales în anotimpurile reci, laringitele acute ale adulților și copiilor mari nu pun probleme deosebite de diagnostic și terapie, deoarece, de cele mai multe ori, sînt de origine virală și evoluează benign, cu sau fără un tratament simplu. La copiii mici, boala evoluează uneori foarte grav, cu obstrucție respiratorie, care se instalează cu ușurință prin edem și exsudat, datorită dimensiunilor foarte mici ale orificiului glotic.

Obstrucția se poate produce la unul sau la mai multe niveluri ale conductului laringotraheal, avînd o etiologie preferențială pentru fiecare nivel, precum și manifestări clinice și replici terapeutice optime diferite, unele din ele de mare urgență (fig. 7.1. și tabelul 7.I.)

7.16.1. LARINGITA SUPRAGLOTICĂ ACUTĂ (EPIGLOTITA)

Epiglotita —sau supraglotita acută— este o infecție foarte gravă a epiglotei, a regiunii supraglotice și a hipofaringelui, rar întîlnită în general și aproape exclusiv la copiii de 1—6 ani. Este produsă aproape întotdeauna de *Haemophilus influenzae* tip *b*, care determină de obicei și o infecție sistemică cu hemoculturi pozitive. Rareori este determinată de pneumococi, streptococi sau stafilococi.

Diagnosticul clinic este sugerat de tabloul unei infecții respiratorii ușoare, care se agravează rapid, în cîteva ore, necesitînd internarea de urgență în spital. Boala începe cu dureri faringiene la deglutiție, iradiate spre urechi. Apoi, apar manifestări obstructive de tip laringită supraglotică: dispnee inspiratorie rapid progresivă, expirație șuierătoare, voce „mată“, ușor modificată, dar nu răgușită sau rugoasă — ca în laringita subglotică — și, uneori, poziție caracteristică în șezut, cu capul în extensie și mandibula propulsată. Uneori există adenită cervicală și tumefacție a gîtului. Caracteristică este durerea spontană și provocată în regiunea hioidului.

La acestea se adaugă manifestări septice generale: febră mare, stare generală gravă, prostrație, uneori șoc.

Examinarea faringelui este periculoasă, putînd determina obstrucţia bruscă a laringelui şi de aceea va fi practicată numai în prezenţa mijloacelor de intubaţie laringiană urgentă. Faringele este hiperemic, iar apăsarea limbii permite uneori evidenţierea unei epiglote roşii, mult mărită de volum, cu aspectul unei cireşe. Laringoscopia precizează cel mai bine diagnosticul. Radiografierea laterală a gîtului poate ajuta diagnosticul, nefiind periculoasă.

Bolnavul are leucocitoză importantă. Culturile din exsudatul laringian pe geloză-sînge şocolatată şi hemocultura permit izolarea bacilului *Haemophilus influenzae* incapsulat tip *b*, pentru care se va face antibiograma, dată fiind rezistenţa sa posibilă la unele antibiotice.

Diagnosticul diferenţial se face cu laringotraheobronşita acută (tabelul 7. VI.), care necesită altă terapie.

de cloramfenicol. Se practică traheostomie sau intubaţia oro- sau nazolaringiană de urgenţă. Se tratează şocul şi se reechilibrează hidroelectrolitic şi metabolic bolnavul, ca într-o septicemie. Extubarea este posibilă de obicei după 2—4 zile. Dacă diagnosticul şi tratamentul se fac precoce, prognosticul este bun. În caz contrar, indicele de mortalitate este foarte mare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Addy M. G., Ellis P. D. M., Turk D. C. — Haemophilus epiglotitis: nine recent cases in Oxford, Brit. med. J., 1972, *1*, 40.

Arndt H. J. — Perakute Epiglotitis bei Kinder. Bericht über 50 Fälle, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 569.

7.16.2. LARINGOTRAHEOBRONŞITA ACUTĂ

Este o infecţie acută a spaţiului glotosubglotic, care cuprinde, de obicei

Tabelul 7.VI.

Diagnosticul diferenţial între epiglotita acută (infecţie produsă de *Haemophilus influenzae*) şi laringotraheobronşita acută (infecţie virală)

Aspect clinic şi de laborator	Epiglotită	Laringotraheobronşită
Dureri faringiene la înghiţire	+	—
Dureri în regiunea hioidiană	+	—
Voce „mată"	+	—
Voce rugoasă	—	+
Tuse lătrătoare	—	+
Expiraţie şuierătoare	+	—
Stridor inspirator	+	+
Stare infecţioasă severă	+	—
Leucocitoză periferică	+	—

Terapia trebuie aplicată de mare urgenţă şi constă în antibiotice şi dezobstrucţie laringiană. Se administrează parenteral ampicilină, rolitetraciclină *(Solvocilin)* sau hemisuccinat

în mai mică măsură, traheea şi bronhiile. La copiii mai mici de 3 ani, laringotraheobronşita constituie — datorită dimensiunilor mici ale formaţiunilor anatomice respective — cea mai frecventă

cauză de obstrucție respiratorie foarte severă, care necesită un tratament de mare urgență. Boala poartă și diferite alte denumiri, mai puțin potrivite, care pot crea o oarecare confuzie: laringită obstruantă, crup viral, gripal sau nedifteric, pseudocrup. Actualmente se rezervă — de obicei — denumirea de crup pentru laringita obstruantă difterică.

În mod obișnuit, etiologia este virală: mai ales virusurile paragripale, dar și virusul respirator sincițial, cel gripal (în epidemii), rinovirusurile, adenovirusurile etc. Mult mai rar, boala este o infecție produsă primar de bacterii (hemofili, streptococi, pneumococi, stafilococi), care însă, mai frecvent, suprainfectează secundar, după cîteva zile de evoluție, infecția respiratorie virală.

Diagnosticul se bazează în primul rînd pe aspectul clinic, care este invariabil, indiferent de tipul de virus implicat etiologic. *Sindromul de obstrucție glotică* se instalează uneori brusc, în cursul somnului, la un copil sănătos în ziua precedentă. Mai frecvent, este precedat — cu 1—2 zile sau cel puțin cîteva ore — de manifestările unei infecții respiratorii superioare banale: febră, rinoree, strănut, tuse, hiperemie faringiană. Obstrucția laringiană se exteriorizează prin disfonie, tuse lătrătoare, dispnee cu inspirație prelungită, polipnee, cornaj inspirator apoi și expirator, tiraj. Ea progresează repede, copilul devine anxios, agitat, putînd totuși sta culcat (diferențiere de supraglotită). Cianoza se instalează mai tardiv și este un semn de hipoxie avansată. Boala evoluează foarte grav spre moarte prin asfixie, în cîteva ore sau în 1—2 zile. Alteori este mai benignă, cu agravări și remisiuni succesive. Cîteodată pot surveni suprainfecții bacteriene: laringotraheobronșită purulentă, bronhopneumonie. Obstrucția laringiană cedează total în 4—5 zile.

Diagnosticul diferențial se face cu *obstrucțiile laringiene neinfecțioase*, care sînt lipsite de manifestări infecțioase și au unele caractere anamnestice și clinice evocatoare, pe care le prezentăm în continuare.

Laringita subglotică edematoasă (crupul spastic sau alergic, laringita striduloasă) apare mai frecvent la copii de 3—5 ani, se instalează brusc, fără prodromuri, la începutul nopții, dispare spontan sau cu tratament antialergic și sedativ în 1/2 — 1— 2 ore, dar se poate repeta cîteva nopți la rînd.

Aspirarea de corpi străini determină brusc fenomene obstructive. În zilele următoare pot apărea infecții secundare.

Spasmul laringian idiopatic, manifestare a tetaniei, apare brusc, mai ales la începutul primăverii, se poate însoți de convulsii, uneori repetîndu-se de mai multe ori pe zi.

Diagnosticul etiologic de infecție virală în laringotraheobronșita acută este sprijinit de laringoscopie, care evidențiază hiperemie, edem și secreții mucoase, fără pseudomembrane. Se fac culturi din exsudatul faringolaringian pentru evidențierea (eventuală) de bacili difterici, hemofili sau coci piogeni.

Terapia laringotraheobronșitei acute se aplică de mare urgență și vizează *repermeabilizarea respiratorie*. Ea trebuie ierarhizată în funcție de gravitate.

În *formele incipiente sau puțin grave* se adoptă o atitudine conservatoare, în care micile îngrijiri au rol foarte important. Copilul este inspectat frecvent, fără însă să fie examinat inutil, repetat, stetacustic sau faringian. Se administrează oxigen 40—50%, răcit și umidificat (cu cortul), și se sedează ușor — pentru a nu suprima tusea și a

nu masca hipoxia — cu fenobarbital, diazepam sau *Romergan*. Medicaţia antiinflamatoare, fenilbutazona şi prednisonul, sînt deseori utilizate, deşi eficienţa lor este discutabilă. Antibioticele administrate parenteral sînt indicate în cazul suspectării unei etiologii bacteriene, precum şi în suprainfecţiile bacteriene (ampicilină, cloramfenicol).

În *formele severe* se face dezobstruarea instrumentală care este de preferat să fie practicată mai devreme decît prea tîrziu. Se preferă intubaţia oro- sau nazotraheală atunci cînd există posibilităţi tehnice, deoarece suprimarea ei se poate face simplu, în cîteva zile. Ca alternativă, se practică traheostomia — care în cazurile de urgenţă va fi înaltă — pe membrana cricotiroidiană, uşor şi nepericulos accesibilă. Colaborarea cu specialistul ORL este esenţială pe tot parcursul tratamentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Eden A. N., Kaufman A., Yu R. — Corticosteroids and croup. Controlled double-blind study, J. Amer. med. Ass,. 1967, *200*, 403.

Sussman S., Grosman M., Magofin R., Schieble J. — Dexamethasone (16 alpha-methyl, 9 alphafluoroprednisolon) in obstructive respiratory tract infections in children. A controlled study, J. Pediat., 1964, *65*, 1102.

7.16.3. CRUPUL DIFTERIC

Difteria laringiană, forma cea mai gravă a bolii, se produce de obicei prin extinderea secundară a falselor membrane faringiene spre laringe şi doar rareori este o infecţie primară laringiană. Boala apare la copiii nevaccinaţi antidifteric.

Diagnosticul se pune cu uşurinţă, pe baza aspectului clinic al anginei difterice, care este urmat de instalarea lentă, în cîteva zile, a fenomenelor obstructive de tip laringită glotosubglotică: disfonie care merge pînă la afonie, dispnee, cornaj, *stridor*, tiraj, fenomene asfixice severe.

Laringoscopia — foarte utilă, mai ales în laringita difterică primară — pune în evidenţă prezenţa falselor membrane glotice. Un aspect asemănător mai poate fi dat de unele infecţii streptococice grave, care pot apărea ca o complicaţie a varicelei sau la copiii cu leucemie.

Examenul bacteriologic al exsudatului faringian şi laringian (frotiuri şi culturi) permite evidenţierea bacililor difterici, dar aplicarea terapiei trebuie făcută foarte urgent, pe baza datelor clinice imediate.

Terapia se adresează *toxemiei difterice* (neutralizare prin ser antidifteric purificat şi concentrat, 50 000—100 000 U., din care 1/3—1/2 în perfuzie intravenoasă) şi *obstrucţiei laringiene* (intubaţie nazo- sau orolaringiană sau — în lipsa posibilităţilor tehnice pentru aceasta — traheostomie). Dezobstrucţia laringiană trebuie făcută înainte de apariţia cianozei, perioadă în care riscul de stop cardiac brusc prin excitaţie laringotraheală este mai mic. La acestea se adaugă eritromicină sau penicilină G, hidratare suficientă, îngrijire atentă.

7.17. BRONŞITA ACUTĂ

Bronşita acută este o boală benignă produsă — la oamenii sănătoşi anterior — de diverse virusuri respiratorii, mai rar de micoplasme sau de bacterii (pneumococi, hemofili etc.). La traheostomizaţi şi la cei intubaţi traheal se produc deseori bronşite acute cu bacterii de spital. Exacerbările bacte-

riene din bronhopatiile cronice obstructive sînt tratate în capitolul următor.

Diagnosticul se pune pe apariţia tusei, însoţită de expectoraţie mucoseroasă, raluri bronşice şi febră — de obicei moderată. În zilele următoare, sputa devine uneori purulentă ca urmare a suprainfecţiei bacteriene. Fenomenele generale cedează în cîteva zile, dar tusea, cu expectoraţie din ce în ce mai puţină, poate persista 2—3 săptămîni.

Tratamentul este igienic şi simptomatic: evitarea frigului, a fumatului, analgetice-antipiretice (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), umidificarea aerului, eventual inhalare de vapori de apă răciţi pentru fluidificarea secreţiilor bronşice, calmarea tusei cu *Codenal*. Expectorantele obişnuite au un efect minim. Bolnavii cu componentă bronhospastică vor primi şi bronhodilatatoare *per os* sau sub formă de *spray (Asmopent, Berotec)*. Antibioticele se administrează doar în suprainfecţiile bacteriene însoţite de o creştere importantă a expectoraţiei purulente şi a febrei (penicilină G sau V, tetraciclină, cotrimoxazol, ampicilină). Suprainfecţiile bacteriene la traheostomizaţi se tratează cu kanamicină sau cu gentamicină, pe cale generală şi în instilaţii traheale (aminoglicozidele difuzează slab în secreţiile bronşice).

7.18. BRONŞITA CRONICĂ

Bronşita cronică este o bronhopatie obstructivă cronică progresivă neinfecţioasă, cu incidenţă mare, favorizată de fumat, de poluarea aerului, de unele profesii, de infecţii, de predispoziţii genetice (deficit de α_1 — antitripsină) etc. Este definită clinic prin tuse cu expectoraţie — în afara unei boli specifice — ce persistă mai multe zile, timp de cel puţin 3 luni pe an, pe parcursul a cel puţin 2 ani consecutivi. Boala se asociază uneori cu diferite grade de astm bronşic şi, deseori, cu emfizemul pulmonar. În cursul acestei boli există o incidenţă crescută a infecţiilor secundare virale sau bacteriene, care produc fie exacerbări de tip acut, fie doar o purulenţă prelungită — continuă sau intermitentă — a sputelor. Terapia suprainfecţiilor bacteriene este importantă, dar cu efect paliativ. Probleme asemănătoare de diagnostic şi terapie pun şi alte bronhopneumopatii cronice, cum sînt mucoviscidoza (boala fibrochistică), agamaglobulinemia şi alte defecte imunologice.

Diagnosticul suprainfecţiilor bacteriene se face prin constatarea episoadelor febrile acute sau a unei subfebre prelungite, însoţite de o creştere a dispneei, a intensităţii tusei şi a cantităţii de spută eliminată, mai ales matinal, în cursul anotimpurilor reci. Sputa, care anterior era albă, mucoasă, vîscoasă, îşi schimbă fluiditatea şi devine galbenă-verzuie. Apar deseori — sau se intensifică — manifestările de bronhospasm (expiraţie prelungită, raluri bronşice sibilante, şuierătoare, dispnee preponderent expiratorie). Circa 50% din exacerbări (fără spută purulentă) nu sînt infecţioase, ci apar în cadrul evoluţiei bronhopatiei cronice de fond.

Trebuie făcută încadrarea bolii întruna din variantele: *1* — „simplă"; *2* — cu infecţie acută sau cronică; *3* — cu obstrucţie aeriană reversibilă (astm) sau ireversibilă (emfizem), precum şi ierarhizarea ei din punctul de vedere al decompensării respiratorii.

Examenul complex al sputei ajută la precizarea rolului jucat de infecţiile bacteriene supraadăugate în ge-

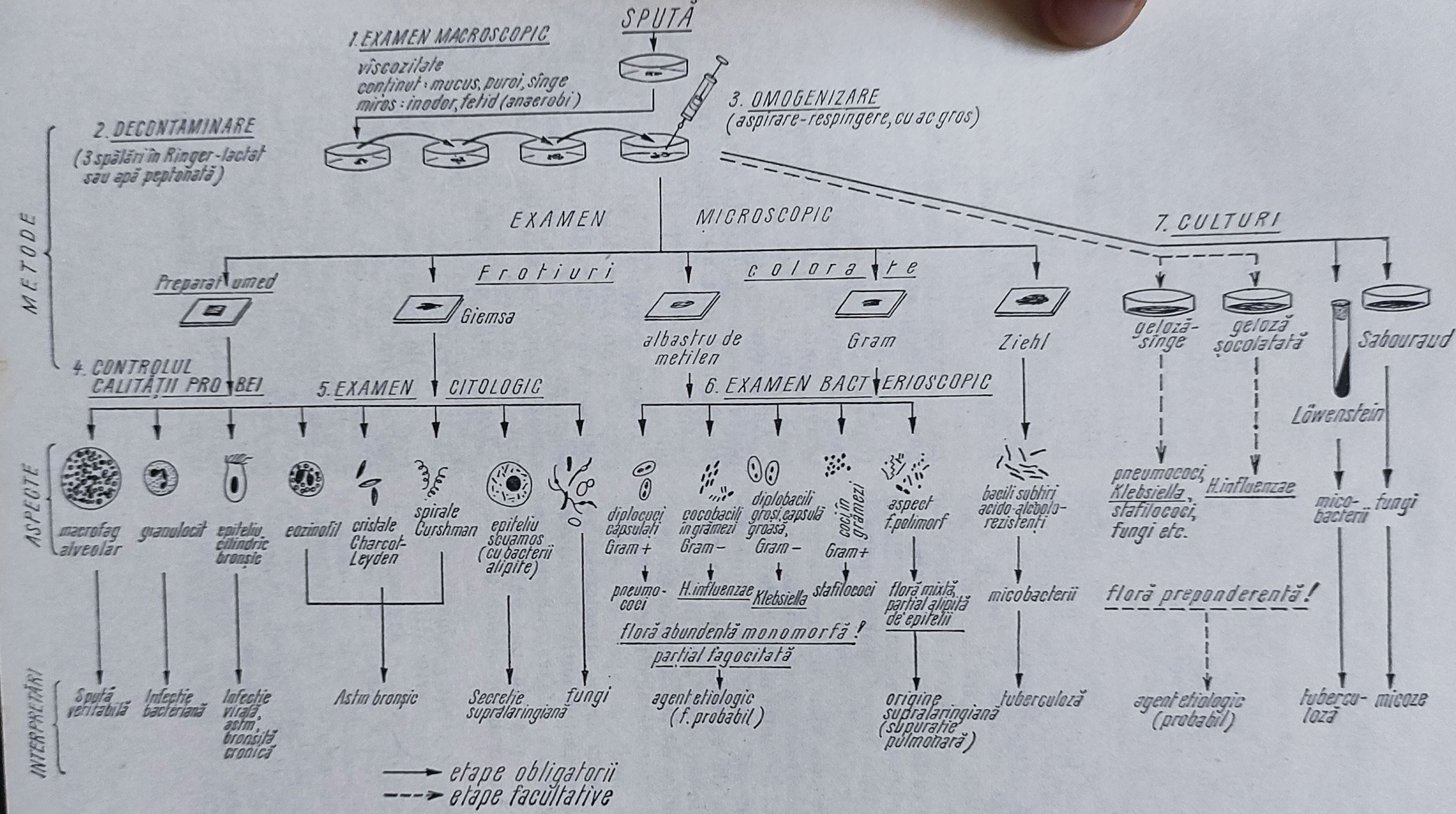


Fig. 7.4. — Examenul complex al sputei. Etapele se parcurg în ordinea 1, 2, ... 7.

Controlul calității probei. Există 2 posibilități principale:

a) Proba conține leucocite și macrofage alveolare numeroase. Epiteliile scuamoase sînt absente sau puține (mai puține de cca 10 pe un cîmp).
Interpretare: proba este spută sau conține doar o cantitate mică de secreții supralaringiene. Se continuă examenul complex.

b) Proba conține numeroase celule scuamoase (în general peste 10 pe un cîmp) și puține sau deloc leucocite și macrofage alveolare.
Interpretare: proba cuprinde exclusiv sau preponderent secreții supralaringiene (nazoorofaringiene). Se repetă recoltarea.

neza exacerbărilor și în determinarea oportunității terapiei antibacteriene (fig. 7.4.).

Recoltarea sputei se face dimineața, luînd precauții pentru evitarea amestecării ei cu secreția rinofaringiană.

Se examinează doar eșantioanele de spută care au caractere de secreție bronhopulmonară, neluîndu-se în considerație cele amestecate cu secreții oronazofaringiene (acestea au numeroase epitelii plate, foarte puține neutrofile și histiocite și o floră bacteriană abundentă și polimorfă).

Examenul citologic se face pe preparate umede — între lamă și lamelă — și pe frotiuri colorate Giemsa, iar aprecierile se fac calitativ și semicantitativ. În bronșita cronică stabilizată sputa conține foarte puține polinucleare neutrofile. În cursul exacerbărilor bacteriene apar numeroase polinucleare neutrofile și epitelii bronșice, semn cert de inflamație care poate preceda cu mai multe zile manifestările clinice de suprainfecție. În perioada postinfecțioasă, care începe cam la 2 săptămîni de la începutul terapiei, numărul polinuclearelor neutrofile scade foarte mult și apar numeroase histiocite (macrofage alveolare), vizibile pe preparatul nativ. Ele dovedesc un răspuns adecvat al organismului și pot preceda cu multe zile dispariția fenomenelor clinice de acutizare.

Examenul frotiului colorat Gram permite aprecieri foarte utile — calitative și cantitative — asupra florei bacteriene. Sputa trebuie să fie mai întîi *decontaminată* prin 3 spălări succesive în soluție Ringer lactozată sau în apă peptonată și, apoi, *omogenizată* mecanic sau chimic (N-acetilcisteină). Mai simplu, se fac frotiuri multiple din zonele cu aspectul cel mai modificat al sputei și se examinează cca 20 de cîmpuri microscopice care conțin celule (altele decît cele scuamoase orofaringiene), așezate într-un singur strat și cel puțin 5 pe un cîmp. Aprecierea *indexului fagocitar* (proporția de neutrofile și histiocite care conțin bacterii) și a *indexului de infecțiozitate* (proporția de epitelii bronșice și de bacterii) constituie criterii obiective de apreciere a indicației, alegerii și răspunsului la antibiotice.

Culturile din spută au o valoare mai mică și sînt greu de interpretat. Excepție face doar izolarea de *Haemophilus influenzae*, bacteria cea mai frecvent responsabilă de exacerbările infecțioase. Pentru a avea valoare interpretativă, trebuie folosite tehnici laborioase de spălare, omogenizare cu papaină și determinări cantitative, toate efectuate pe spută proaspătă (hemofilii mor în cca 4 ore).

Antibiograma, greu de interpretat, poate fi necesară doar în cazurile care nu răspund la tratamentele cu antibiotice alese pe baze prezumtive raționale.

Terapia bronșitei cronice este complicată și are efect doar paliativ, de încetinire a evolutivității. Ea constă în asocierea potrivită a unor măsuri care vizează obiective diferite, în faze diferite de evoluție.

Tratamentul antibacterian se aplică în infecțiile acute sau cronice și profilactic. Antibioticele difuzează slab în secrețiile bronșice, realizînd concentrații mai mici decît în sînge: 10% ampicilina, 25% cefalosporinele, 40% gentamicina.

Exacerbările bacteriene acute sînt produse mai ales de *Haemophilus influenzae* și mai rar de pneumococi. Ele lezează mucoasa bronșică, deseori ireversibil, așa încît trebuie prompt diagnosticate și tratate. Rezultate

bune se obţin cu ampicilină sau tetraciclină 1—3 g/24 ore, sau cotrimoxazol 2 g/24 ore, pînă la dispariţia purulenţei sputei.

Infecţiile cronice sînt produse mai frecvent de klebsiele, piocianici, protei, colibacili. Se încearcă acelaşi tratament de atac ca la exacerbările acute, continuînd cu un tratament de întreţinere cu doze mai mici, pe o perioadă variabilă, în funcţie de gravitatea infecţiei. În caz de eşec, se recurge la kanamicină sau gentamicină — administrate şi local în instilaţii sau aerosoli — şi, eventual, la cefalosporine.

Antibioticoterapia inhalatorie cu aerosoli este rar indicată, deoarece are o eficienţă necontrolabilă şi poate fi riscantă. Se folosesc de preferinţă nebulizatoare cu ultrasunete, care produc aerosoli omogeni. Antibioticele indicate sînt cele care nu se administrează în mod curent parenteral: neomicină sau bacitracină (cca 500 mg în 3 administrări/24 ore), polimixină B, nistatină (pentru fungi). Se mai pot utiliza şi gentamicina (160 mg în 2 administrări/24 ore) şi, mai rar, tetraciclina sau cloramfenicolul. Penicilinele, cefalosporinele şi streptomicina sînt contraindicate, întrucît favorizează hipersensibilizarea. Şedinţele de inhalare vor fi precedate de administrarea unui bronhodilatator. Soluţiile de antibiotice trebuie să aibă pH neutru.

Chimioprofilaxia prelungită cu doze mici (cca 1 g/24 ore) de tetraciclină, ampicilină sau cotrimoxazol, administrate mai ales în sezoanele reci, are o utilitate nedemonstrată şi este, în general, contraindicată. Se pare că mai curînd scurtează exacerbările, decît să le scadă frecvenţa.

Profilaxia infecţiilor se face prin vaccinarea antigripală în cazul epidemiilor şi prin vaccinuri antibacteriene polivalente, încă în curs de experimentare.

Secretoliticele (fluidificantele) ajută la fluidificarea sputei, scăzînd astfel unul dintre factorii favorizanţi ai infecţiei. Drogurile clasice (iodura de potasiu, extractul de ipeca) au acţiune moderată şi dezavantaje care le scad aplicabilitatea. Actualmente se folosesc acetilcisteina *(Mucosolvin)* şi bromhexina *(Bisolvon)* cu rezultate mai bune. Hidratarea suficientă generală şi locală (aerosoli, vapori) are efect cel puţin similar.

Bronhodilatatoarele trebuie deseori utilizate în exacerbările infecţioase, deoarece bronhospasmul îngreunează drenajul secreţiilor. Se folosesc *spray*-urile cu betastimulante *(Asmopent, Berotec)* şi *Miofilin*, fie intravenos, fie *per os*, în soluţie alcoolică (aminofilină 3 g, alcool 100 ml, apă 400 ml, din care se administrează cîte 50 ml de cîteva ori/24 ore). Corticosteroizii, pe cale generală sau locală, sub formă de *spray*, trebuie folosiţi doar la mare nevoie, din cauza efectului lor proinfecţios.

Kineziterapia respiratoare are rol adjuvant apreciabil: drenajul postural, controlul tusei, respiraţia abdominală ş.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Bronchial secretions, Brit. med. J., 1975, *2*, 51.

Bürgi H. — Sputum Befunde bei chronischer Bronchitis, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 673.

Burrows B. — Chronische Bronchitis und Emphysem, Med. Prisma, 1971, 4.

Corbeel L. — Méthodes de traitement de l'obstruction bronchique. Utilisation des mucolytiques, Ars Med., 1972, *27* (numéro hors série).

Häusermann R., Gartmann J. — Die Rolle der Pseudomonasinfektes im Rahmen des chronischen Bronchitis. Therapeutische Probleme, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1 553.
* * * — Journées de pneumologie, Entretiens de Bichat, Paris, 4—6.X.1976, Méd. Hyg., 1975, *33*, 1 785.
Lambert H. P., Stern H. — Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma, Brit. med. J., 1972, *3*, 323.
Medici T. C. — Die Chemotherapie der chronischen Bronchitis, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 947.
Medici T. C., Chodosh S. — Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease, Arch. int. Med., 1972, *129*, 597.
Medici T. C., Chodosh S. — Qualitative und quantitative Exfoliativzytologie bei chronischer Bronchitis, Schweiz. med. Wschr., 1974, *104*, 892.
Raettig N. — Neue Ergebnisse zur lokalen Immunisierung, insbesondere zur Impfung über die oberen Luftwege, Arzneimittel Forsch., 1974, *25*, 678.
Teculescu D. — Bronșita cronică, evoluția unui concept. Viața med. (Buc.), 1973, *20*, 771.
* * * — Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis, Brit. med. J., 1973, *4*, 437.
Wipf R., Stinghe R., Perrin J. — Considérations sur l'évolution naturelle des bronchopathies obstructives chroniques et leurs traitement, Méd. et Hyg., 1975, *33*, 1 776.
Wong G. A., Pierce Th., Goldstein E., Hoeprich P. D. — Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretion, Amer. J. Med., 1975, *59*, 219.

7.19. BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia este o dilatație segmentară sau subsegmentară ireversibilă a cîtorva bronhii de calibru mai mare. Dilatațiile sînt de obicei saculare și afectează mai ales segmentele bazale posterioare ale unui lob inferior sau — mai rar — ale lobului mijlociu drept. Ele sînt urmarea distrucției parțiale a pereților bronșici prin infecții piogene necrotice (care sînt — la rîndul lor — complicații ale unor pneumonii sau bronhopneumonii obstructive) ce favorizează o stază bronșică prelungită. Aceste condiții sînt realizate mai ales la copii (ca urmare a dimensiunilor mici ale lumenului bronșic) în pneumoniile ce complică rujeola, tusea convulsivă, gripa, aspirația de corpi străini, mucoviscidoza, agamaglobulinemia congenitală, obstrucțiile prin adenopatii tuberculoase sau consecutiv abceselor pulmonare. De obicei, leziunea bronșică, odată constituită, nu mai progresează local și nu se extinde în jur, rămînînd ani de zile asimptomatică. Manifestările clinice se datoresc numai infecțiilor bacteriene supraadăugate, acute sau cronice, produse la copil aproape exclusiv de *H. influenzae*, iar la adult de aceeași bacterie sau de un amestec de bacterii aerobe (inclusiv *Ps. aeruginosa)* și anaerobe, care pot conferi sputei un miros putrid.

Diagnosticul clinic se pune pe apariția, între 15 și 30 de ani, a unei tuse cronice, cu expectorație abundentă, tristratificată, rareori cu miros fetid, însoțită de hemoptizii repetate. Pe acest fond apar perioade de acutizare febrilă, cu pneumonii repetate, deseori în același lob, în cursul cărora tusea și expectorația cresc. Importantă și frecventă este persistența ulterioară a ralurilor umede în zona afectată. Circa 50% dintre bolnavi au hipocratism digital. Uneori boala este bine suportată numeroși ani, alteori ea evoluează spre insuficiență pulmonară cu cord pulmonar sau se complică cu abces pulmonar, empiem, abces cerebral etc.

Examenul radiologic standard este negativ sau evidențiază umbre liniare la baze, zone atelectatice, condensări pneumonice diseminate sau cavități

inelare, uneori cu un mic nivel lichidian.

Bronhoscopia precizează localizarea bronşiectaziei şi poate depista o eventuală obstrucţie prin proces intrabronşic sau compresie externă.

Bronhografia, făcută de preferinţă cu substanţă iodată rapid resorbabilă, este indicată numai dacă se pune în discuţie terapia chirurgicală.

Examenul sputei (frotiuri şi culturi, antibiogramă) se utilizează ca la subcapitolul „Bronşita cronică".

Terapia este la început *conservatoare*. În primul rînd se urmăreşte ameliorarea drenajului secreţiilor bronşice purulente printr-o igienă bronşică aplicată dimineaţa şi cel puţin încă odată peste zi: evitarea fumurilor sau a vaporilor iritanţi, drenaj postural, tuse controlată, inhalarea de aerosoli sau vapori de apă. Asocierea de bronhodilatatoare xantinice sau betastimulatoare favorizează deseori drenajul. Secretoliticele *(Mucosolvin, Bisolvon)* au efect puţin superior aerosolilor cu apă.

Exacerbările infecţioase se tratează prompt cu ampicilină, tetraciclină sau cotrimoxazol, în doză de 2 g/24 ore. În infecţiile cu *Ps. aeruginosa* care au rezistat la alte antibiotice, dă rezultate bune gentamicina + carbenicilină, pe cale generală şi sub formă de aerosoli. În infecţiile stafilococice se administrează oxacilină sau lincosanide. În cazul sputelor fetide, metronidazolul, în doză de 2 g/24 ore, are efect sigur asupra florei anaerobe.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile de eşec al terapiei conservatoare, la bolnavii care au o bronşiectazie localizată la segmente lobare rezecabile, fără afectarea importantă a funcţiei respiratorii şi care în rest sînt sănătoşi.

Foarte importantă este *profilaxia* bronşiectaziei prin tratarea corectă a infecţiilor bacteriene pulmonare cu antibiotice şi combaterea corectă a stazei bronşice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Bronchiectasis today, Brit. med. J., 1975, *4*, 604.

Petty T. L., Mitchell R. S. — Suppurative lung diseases, Med. clin. N. Amer., 1967, *51*, 529.

7.20. BOALA FIBROCHISTICĂ

Boala fibrochistică (mucoviscidoza) afectează sugarii şi copiii care — datorită tulburărilor digestive cu malnutriţie şi, mai ales, numeroaselor infecţii respiratorii — ajung rareori la vîrsta adultă. Este o boală metabolică generalizată, ereditară, autosomală, transmisă recesiv, cu manifestări clinice multiple. Patogenic, se caracterizează, pe de o parte, prin producerea unui mucus anormal, care obstruează formaţiunile tubulare în diverse organe, inclusiv bronhiile, iar, pe de altă parte, printr-un conţinut foarte mare de electroliţi în transpiraţie.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe antecedentele familiale, pe manifestări ocluzive neonatale, pe diaree cronică de tip pancreatic cu steatoree şi malnutriţie, uneori ciroză, toate asociate cu manifestări respiratorii foarte asemănătoare cu bronşiectazia saculară, dar cu mult mai multe exacerbări infecţioase.

Confirmarea se face prin găsirea unei cantităţi foarte mari de cloruri în transpiraţie, a unei deficienţe enzimatice pancreatice şi prin biopsie rectală.

Terapia constă în: dietă cu adaos de enzime pancreatice, profilaxie nespecifică a infecţiilor respiratorii, igienă bronşică, fluidificante ale secreţiilor bronşice administrate general şi local. Exacerbările infecţioase sînt tratate cu antibiotice, ţinînd seama că stafilococul este deseori implicat; se utilizează monoterapia cu unul din drogurile următoare: eritromicină, cotrimoxazol, oxacilină, cloxacilină, lincomicină, gentamicină.

7.21. ABCESUL PULMONAR

Abcesul pulmonar este o infecţie distructivă a parenchimului pulmonar (şi a bronhiilor). Infecţia poate fi produsă primar, *bronhogen*, prin aspiraţia de produse iritante din căile aeriene şi digestive superioare (cavitate bucală, infecţii dentare, conţinut gastric refluat). Alteori ea apare secundar unor pneumonii grave (cu stafilococi, klebsiele) — cu obstrucţie bronşică locală (corp străin, neoplasm, adenopatie, bronşiectazie) — sau consecutiv infectării unui infarct pulmonar. Mai frecvent, abcesul este produs *hematogen*, prin metastaze septice în septicemii, endocardite bacteriene acute, tromboflebite septice pelvine, şunturi arteriovenoase infectate. Există şi abcese generate de infecţii nozocomiale produse de respiratoare mecanice, umidificatoare, aparate de aerosoli contaminate.

Abcesul pulmonar primar este de obicei unic, mare şi produs de o floră mixtă aerobă (stafilococi, streptococi, coliformi) şi anaerobă. Abcesele hematogene sînt mai mici, deseori multiple şi produse de obicei de stafilococi care determină aspectul radiologic sugestiv de bronhopneumopatie buloasă.

Diagnosticul în abcesul pulmonar primar se pune pe date clinice: boală febrilă, cu debut acut sau insidios, cu tuse şi expectoraţie redusă la început, hemoptoică, dureri toracice, stare generală gravă. După cîteva zile poate apărea o vomică abundentă, urmată de ameliorarea sindromului infecţios.

Abcesele metastatice au de obicei o simptomatologie mai puţin sugestivă, lipsită de vomică manifestă. Ele apar în cursul unui sindrom infecţios de tip septicemic (*post-abortum* sau *post-partum*, deseori) şi se însoţesc de dureri toracice de tip pleural, tuse cu expectoraţie moderată, purulentă sau/şi hemoptoică, dispnee.

Complicaţiile sînt grave: empiem pleural, diseminare bronhogenă (bronhopneumonie) sau hematogenă (septicemie secundară, abces cerebral).

Examenul radiologic evidenţiază la început doar una sau mai multe condensări pulmonare, la care — în zilele următoare — centrul se clarifică, apărînd şi niveluri lichidiene.

Hemocultura şi examenele bacteriologice ale puroiului eliminat prin vomică permit stabilirea etiologiei iniţiale. Ulterior, în spută apare o floră abundentă, polimorfă.

Bronhoscopia poate depista un eventual corp străin sau un neoplasm bronşic; ea permite, în unele situaţii, o dezobstrucţie prin aspiraţie a bronhiei de drenaj.

Tratamentul principal este cel antibacterian sistemic, ghidat de datele etiologice prezumtive sau de certitudine.

În abcesul primar se foloseşte ca antibiotic de bază penicilina G (10 000 000 — 20 000 000 U.I./24 ore, preferabil în 2 perfuzii intravenoase de cîte 3—4 ore), la care se asociază kanamicină (15 mg/kilocorp/24 ore)

sau gentamicină (4—5 mg/kilocorp/24 ore) și metronidazol (2 g/24 ore), în cazul fetidității sputei. Se folosesc, la nevoie, și instilații locale sau aerosoli, ca în bronșitele cronice. Pneumopatia buloasă stafilococică se tratează, după antibiogramă, cu doze mari de penicilină sau oxacilină (6—8 g/24 ore), cloxacilină, lincomicină, eritromicină, asociate, eventual cu gentamicină. Este foarte important drenajul postural corect. Terapia se prelungește, — în funcție de evoluția sindromului septic general, a purulenței sputei și a imaginii radiologice — pînă la 4—6 săptămîni. Cavitatea poate dispărea uneori însă abia după 2—4 luni.

Terapia chirurgicală este indicată doar în cazurile rebele la tratamentul conservator și în persistența unei cavități mari, cu pereții groși.

7.22. GRIPA

Gripa este cea mai importantă infecție virală respiratorie datorită faptului că este singura care produce atît *epidemii* — la intervale de 2—3 ani, în anotimpurile reci — cît și *pandemii* — la 10—20 de ani. Cazurile grave sînt numeroase, mai ales printre copiii sub 1 an, la persoane debilitate, la vîrstnici, ca și la cei cu boli respiratorii cronice. Gravitatea este dată de obicei de suprainfecțiile bacteriene cu stafilococi, mai rar cu *H. influenzae* sau cu alte bacterii. Epidemiile întinse și grave sînt produse de virusul tip A, care are o plasticitate antigenică remarcabilă, fiecare nouă epidemie fiind produsă de o nouă variantă antigenică, față de care imunitatea cîștigată după infecții anterioare și vaccinurile preparate cu tulpina precedentă sînt foarte slab protectoare. Tipurile B și C produc izbucniri epidemice mai restrînse sau îmbolnăviri sporadice benigne.

Nomenclatura virusurilor gripale recomandată de O.M.S. cuprinde pentru fiecare tulpină circulantă următoarele indicative: 1) tipul antigenului central ribonucleoproteinic — A, B, C —, stabil pentru fiecare tip în parte; 2) gazda de origine (porci, cai, păsări), nespecificată pentru tulpinile izolate de la om; 3) locul geografic al primei izolări; 4) numărul tulpinii; 5) anul izolării; 6) pentru virusurile A, descrierea antigenelor superficiale, care sînt instabile și prezintă variații — hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N); pentru tipurile B și C nu există subtipuri recunoscute. Astfel, virusul gripal care a produs o mică epidemie cu cazuri grave în 1976 în S.U.A. și care este înrudit antigenic cu virusul gripei porcine din pandemia din 1918 poartă indicativele A/New Jersey/8/76 (H_{sw} 1N1).

Diagnosticul clinic al gripei este ușor de făcut în cursul epidemiilor. Pe primul plan se află începutul de obicei brusc și evoluția dominată de simptome infecțioase generale nediferențiate, discordante cu examenul obiectiv: febră ridicată, uneori bifazică și cu frisonete, cefalee și mialgii accentuate, astenie marcată, stare generală alterată. La acestea se adaugă de cele mai multe ori, dar nu întotdeauna, manifestări respiratorii, de obicei mai puțin intense decît în alte viroze respiratorii: conjunctivele sînt congestionate, bolnavul are rinoree, obstrucție nazală, strănut, faringe hiperemic și uscat, disfonie ușoară, dureri retrosternale, tuse uscată sau cu expectorație mucoasă aderentă.

Foarte importantă este *suspectarea gripei la primele îmbolnăviri dintr-o*

epidemie, pentru a fi precizat precoce diagnosticul etiologic și a se aplica profilaxia prin vaccinare la grupele de populație cu factori crescuți de risc. Elementul de suspiciune este apariția unui număr tot mai mare de boli febrile acute, cu alterare importantă a stării generale și cu manifestări respiratorii reduse sau absente.

Complicațiile cele mai frecvente și mai grave sînt cele prin *suprainfecție bacteriană:* pneumonii, bronhopneumonii, sinuzite, otite etc. Complicațiile *datorate virusului gripal însuși* sînt mai rare și de obicei mai benigne: pneumonie interstițială subclinică, rareori foarte gravă (hemoragică), bronșiolită, edem pulmonar acut, laringită obstruantă. Unele complicații sînt extrem de rare: polinevrită, meningoencefalită, mielită, exacerbări în scleroza multiplă, șoc, miocardită etc.

Formele necomplicate devin afebrile în 2—3 zile, maximum o săptămînă, dar convalescența — cu astenie accentuată — este deseori mai lungă de o săptămînă.

Confirmarea suspiciunii clinice la primele cazuri se face numai prin izolarea și identificarea virusului. Deoarece într-o epidemie circulă de obicei un singur subtip de virus, cazurile următoare pot fi confirmate și fie doar serologic, fie numai pe criterii epidemiologice. În bolile febrile acute nediferențiate sau în diverse infecții respiratorii, fără confirmare virusologică, serologică sau epidemiologică, diagnosticul de gripă nu trebuie pus decît prezumtiv.

Izolarea și identificarea virusului este singura metodă precisă. Ea se face din tampoane faringiene și nazale recoltate în primele 3 zile de boală, cufundate apoi în bulion nutritiv. Tampoanele pot fi păstrate la $+4°$ maximum 48 ore, pînă la inocularea lor pe ouă embrionate sau pe culturi celulare. Se va încerca izolarea virusului de la cazurile mortale, din plămîn, mucoasă traheală și sînge.

Imunofluorescența directă poate evidenția rapid virusul în celulele epiteliale nazale. Amprentele nazale se fac introducînd în nas, pe o adîncime de 2—3 cm, o bandă de celuloid mai gros, de cca 5×60 mm, apăsînd apoi în afară, pe cornete. Pe aceste amprente, colorate — fără fixare — cu un amestec de albastru de metilen și fucsină bazică, se pot evidenția și incluzii acidofile intracitoplasmatice caracteristice pentru gripă *(citodiagnostic* etiologic prezumtiv).

Diagnosticul serologic se face pe seruri pereche, primul recoltat în primele 5 zile, iar al doilea după 10—14 zile. Semnificative sînt doar creșterile titrurilor de cel puțin 4 ori. *Reacția de fixare a complementului* este standardizată, nu depinde de variabilitatea antigenică a tulpinii actuale și nici de inhibitorii nespecifici. Efectuată cu antigen ribonucleoproteinic, comun pentru un tip cu toate variantele sale, ea indică o infecție sau o vaccinare cu tipul A sau cu tipul B. *Hemaglutinoinhibarea* (reacția Hirst) este mai sensibilă și poate indica subtipul infectant de virus, dar nu întotdeauna, deoarece uneori se înregistrează reacții anamnestice cu subtipuri care au produs infecții anterioare celei actuale. Ea se va practica atît cu antigene din tulpinile întîlnite în epidemia anterioară, cît și cu cele provenite din tulpinile actuale.

Tratamentul gripei necomplicate este simptomatic. Bolnavul va sta acasă în primele 3—4 zile, perioadă în care contagiozitatea este maximă. El va fi tratat cu acid acetilsalicilic, amino-

fenazonă sau fenilbutazonă (în cazurile cu curbatură foarte accentuată). Inhalațiile de vapori de apă ușurează iritația dureroasă traheobronșică. Tusea se calmează cu *Codenal*. Vitamina C, în orice doză, nu și-a dovedit eficacitatea.

Complicațiile infecțioase se tratează cu antibiotice alese în funcție de bacteria suprainfectantă dominantă în epidemia respectivă (de obicei stafilococul, mai rar pneumococul sau *H. influenzae)*: eritromicină, cotrimoxazol, penicilină G, ampicilină și, la nevoie, oxacilină sau cloxacilină. Bronșita purulentă secundară apărută la persoane sănătoase anterior se vindecă de obicei repede, fără tratament etiologic. Adaosul de *Polidin* nu prezintă avantaje deosebite în profilaxia sau în terapia infecțiilor bacteriene. Chimioterapicele antivirale, amantadina *(Viregyt)* și analogul său rimantadina, administrate în primele 24 de ore, par să scurteze boala.

Antibioticoprofilaxia infecțiilor secundare bacteriene este în general contraindicată, avînd o eficiență îndoielnică și putînd favoriza infecțiile cu bacterii rezistente la antibioticele utilizate (mai ales cu stafilococi și bacili gramnegativi). Indicațiile sînt rezervate bolnavilor cu factori foarte mari de risc.

Formele grave de gripă (formele toxice, cu șoc, pneumoniile hemoragice etc.) se tratează intensiv, atît nespecific (deșocare, terapia insuficienței respiratorii și a diverselor dezechilibre etc.), cît și cu antibiotice, profilactic și curativ.

Corticosteroizii sînt periculoși în pneumonia gripală. Ei vor fi administrați însă, cu rezultate bune, în tratamentul complicațiilor nervoase, mai ales în encefalite și mielite, unde patogenia recunoaște o importantă componentă imunologică.

Profilaxia cea mai eficientă se face cu *vaccin* preparat din tulpina circulantă în epidemia respectivă. Vaccinurile cu tulpina din epidemia precedentă conferă o protecție redusă. Cel mai utilizat este *vaccinul inactivat*, administrat parenteral. Cercetările moderne au permis obținerea de vaccinuri cu virus dezintegrat, care conțin doar hemaglutinină sau neuraminidază, precum și de vaccinuri cu virus „prospectiv", obținut anteepidemic în laborator, prin metode genetice. Există și *vaccinuri atenuate* sau inactivate, de administrare intranazală. Se vaccinează cu precădere persoanele foarte expuse la infecții (personalul sanitar, cel din transporturi, școli etc.), copiii și bătrînii.

Chimioprofilaxia infecției gripale este posibilă, mai ales pentru virusurile A_2, cu amantadină (adamantanamină), în doză de 200 mg/24 de ore, în priză unică, administrată zilnic pînă la stingerea epidemiei (cca 5—7 săptămîni). Acest chimioterapic antiviral împiedică pătrunderea virusului gripal în celulele sănătoase, dar nu are acțiune asupra virusului aflat intracelular.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bocîrnea C. — Rinocitodiagnosticul gripei, Viața med. (Buc.), 1968, *15*, 1 473.

* * * — Influenza and the nervous system, Brit. med. J., 1970, *1*, 248.

Paccaud M. F. — Les virus gripaux et leurs variations antigéniques, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 953.

Schild G. C. — Influenza und Influenza-Impfstoffe, Gelb. Heft., 1973, *13*, 49.

* * * — Vaccinuri gripale, Institutul „Dr. I. Cantacuzino", București, febr. 1974.

7.23. BRONȘIOLITA

Bronșiolita (bronșita capilară) este o infecție deseori gravă, care apare mai ales la sugarii mai mici de 6 luni și foarte rar la copiii mai mari de 2 ani. Boala este aproape întotdeauna de etiologie virală, fiind produsă mai ales de virusul respirator sincițial și, mai rar, de virusurile paragripale, adenovirusuri sau de coronavirusuri. Rareori este de origine micoplasmatică. Bacteriile par să aibă rol doar în infecțiile secundare, determinînd pneumonii.

Virusul respirator sincițial (poate și altele) produce o reacție de hipersensibilizare locală favorizată de prezența anticorpilor materni sau produși prin infecții anterioare sau prin tentative de vaccinare. Rezultatul este obstruarea „în supapă" a bronhiolelor printr-o secreție vîscoasă, cu apariția insuficienței respiratorii acute, în cadrul unui emfizem obstructiv acut generalizat.

Diagnosticul clinic este sugerat de faptul că sugarul sau copilul mic, care la început are manifestări catarale respiratorii superioare de aspect banal, subfebrilitate și stare generală bună, după un scurt interval, uneori de numai cîteva ore, prezintă un *sindrom respirator obstructiv inferior* grav: polipnee foarte accentuată, expirație prelungită, șuierătoare, cu raluri fine și torace de aspect emfizematos, hipersonor. Bolnavul tușește uscat, are tiraj, este palid, apoi cianotic, agitat, tahicardic, deshidratat, intră în colaps. Aspectul clinic seamănă uneori cu astmul infantil și, mai puțin, cu laringitele obstruante. Copilul moare repede prin insuficiență respiratorie. Uneori se vindecă în cca o săptămînă. Boala poate apărea în mici epidemii.

Examenul radiologic pulmonar sprijină ferm diagnosticul de bronșiolită prin evidențierea precoce a unui emfizem generalizat (plămîn hiperaerat), semn foarte important. Rareori, se asociază imagini de zone atelectatice, focare pneumonice, pneumotorax. Analiza gazelor în sîngele capilar arterializat definește o insuficiență respiratorie acută: pO_2 este egal sau mai mic de 50 mmHg, pCO_2 egal sau mai mare de 50 mmHg iar pH sanguin sub 7,3. Odată cu instalarea acidozei, scade conștiența.

Tratamentul, în general puțin eficace, constă în administrarea de vapori reci de apă, hidratare suficientă perorală și parenterală, oxigenoterapie cu oxigen în concentrație mai mică de 40%. Cazurile grave necesită monitorizare clinică și de laborator și, la nevoie, respirație asistată. Corticoterapia, deși utilizată, este ineficace. Antibioticele sînt inutile, uneori chiar periculoase, favorizînd suprainfecția cu bacterii rezistente (stafilococi, piocianic, klebsiele etc.). Intubația traheală și traheostomia nu sînt indicate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — A puzzling respiratory virus, Brit. Med. J., 1970, *1*, 317.

Donnham M.K.P.S., Gardner P. S., McQuillin J., Ferris J. A. J. — Role of respiratory viruses in childhood mortality, Brit. med. J., 1975, *1*, 235.

Simpson H., Matthen D. J., Nabel A. H., George E. L. — Acute respiratory failure in bronchiolitis and pneumonia in infancy. Modes of presentation and treatment, Brit. med. J., 1974, *2*, 635.

7.24. TUSEA CONVULSIVĂ

Tusea convulsivă este o infecție foarte contagioasă a întregului tract respirator, frecventă la copii, rară la

adulți. Este produsă de cele mai multe ori de *Bordetella pertussis* și mult mai rar de *Bordetella parapertussis* și *B. bronchiseptica*. O boală foarte asemănătoare este produsă de tipurile 1, 2, 3, 5 și 12 de adenovirusuri. Tusea convulsivă este gravă la copiii mai mici de un an (care sînt foarte receptivi) datorită bronhopneumoniilor bacteriene secundare și complicațiilor nervoase. Apare sporadic, uneori în mici epidemii în colectivități, afectînd și adulții.

Diagnosticul clinic este ușor în cazurile tipice. După o incubație de cca 2 (3) săptămîni se instalează *stadiul cataral*, caracterizat printr-o tuse persistentă, care durează 1—2 săptămîni. Urmează *stadiul paroxistic*, cu chinte caracteristice, formate din mai multe expirații explozive, după care se produce o inspirație prelungită, zgomotoasă, urmată de eliminarea unei spute mucoase vîscoase și de vărsătură. Numărul chintelor de tuse poate fi de cîteva pe zi, mergînd în cazurile severe pînă la cîteva zeci. Ele împiedică alimentația și afectează starea generală. În cazurile necomplicate, faza paroxistică evoluează afebril timp de 2—6 săptămîni. La copiii care au incisivii inferiori, uneori apare o eroziune a frenului lingual. Tusea poate lipsi la copiii mai mici de 6 luni.

Cazurile fruste, atipice, sînt greu de diagnosticat, deși prezintă mare importanță epidemiologică. Ele sînt determinate mai ales de *Bordetella parapertussis* sau apar la copiii vaccinați *antipertussis* sau la adulții care au o imunitate slabă după o îmbolnăvire anterioară.

Boala evoluează uneori foarte grav la sugarii mai mici de 3 luni, cu apariția de pneumopatii alveolare cu șunt intrapulmonar și insuficiență respiratorie mare, cu tahicardie importantă, aritmii, șoc, insuficiență renală, hemoragii conjunctivale, purpură, hemoptizii, epistaxis.

Complicațiile cele mai frecvente sînt bronhopneumoniile trenante cu pneumococi, stafilococi, *H. influenzae* sau — în cursul terapiei cu antibiotice — cu *Klebsiella-Enterobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* etc. Acestea, ca și otitele medii și mastoiditele, apar mai ales la copiii mici cu o situație igienică și alimentară deficitară. Boala favorizează infecția tuberculoasă.

Complicațiile nervoase sînt convulsiile și encefalopatia (uneori cu reacție meningiană) care poate lăsa sechele neuropsihice.

Examenul radiologic pulmonar evidențiază, în cazul unei boli necomplicate, mărirea hilurilor sau condensări hilobazale discrete, iar în complicațiile septice, bronhopneumonii cu zone atelectatice și cu remanieri succesive prelungite.

Diagnosticul specific de laborator este util doar în depistarea precoce a bolii și în formele atipice care simulează o bronșită banală. Confirmarea se face numai prin *izolarea* bacteriilor din specia *Bordetella*, posibilă mai ales în primele 2 (4) săptămîni de boală (fig. 7.5.). Se recoltează exsudat nazofaringian cu tamponul și se însămînțează pe plăci cu mediu proaspăt Bordet-Gengou, fără și cu adaos de penicilină (pentru inhibarea florei asociate). Recoltarea directă prin tușire în direcția plăcii deschise nu mai este folosită. Bacteriile din specia *Bordetella* pot fi evidențiate direct în produsul patologic prin imunofluorescență care furnizează însă 10—20% rezultate fals pozitive. Nu există purtători asimptomatici de *B. pertussis*.

Diagnosticul serologic are valoare redusă. În cursul bolii, aglutininele specifice ating titruri mici, mult mai mari după vaccinare. Titrurile sub

1/20 la adulți indică de obicei receptivitate la infecție.

Investigațiile nespecifice de laborator sprijină diagnosticul prin evidențierea unei leucocitoze foarte mari (chiar peste 100 000/mmc), cu preponcreții lor faringotraheale, eventual bronhoscopie și chiar respirație asistată.

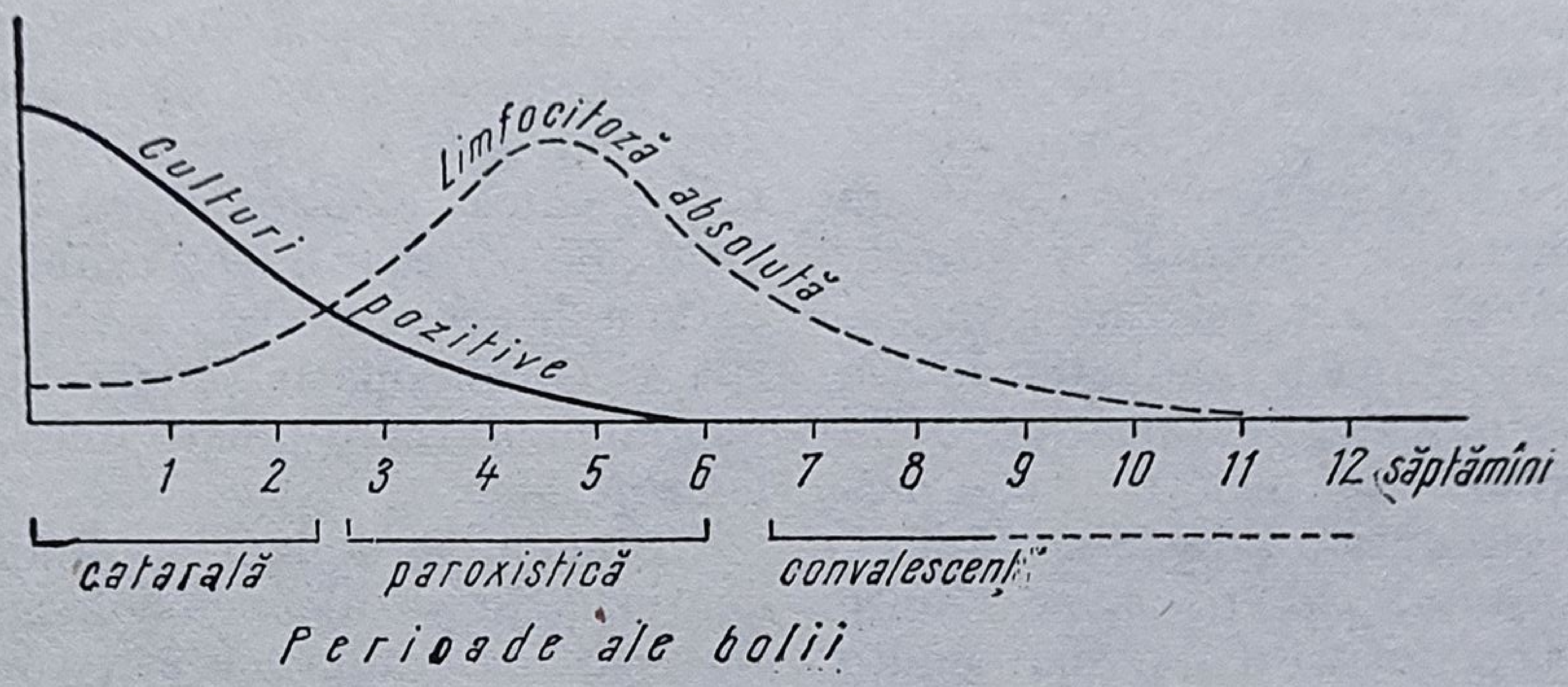


Fig. 7.5. — Diagnosticul de laborator al tusei convulsive.

derență de 70—90% limfocite, tablou prezent și în tusea convulsivă adenovirală. Maximul limfocitozei se situează în septenarul 4—5. În formele foarte severe ale sugarului, limfocitoza este înlocuită de polinucleoză foarte mare, trombocitele cresc foarte mult în număr (pînă la 800 000/mmc), natriul sanguin scade sub 130 mEq/l. În encefalopatii, L.C.R. poate prezenta o creștere a proteinelor și a celulelor nucleate.

Tratamentul principal constă în hrănire și hidratare corectă — la nevoie parenterală. Medicația patogenică, mai mult simptomatică, are o eficiență limitată. Ea constă în diminuarea excitabilității centrului tusei prin bromuri, clordelazină (2 mg/kilocorp/24 ore), *Romergan*, barbiturice, sedative ale tusei. Aceste medicamente nu vor fi administrate la bolnavii cu manifestări de insuficiență respiratorie pe care o pot agrava. În caz de atelectazie sau de obstrucție accentuată cu secreții se aplică oxigenoterapie, aspirația se-

Antibioticele au efect redus asupra duratei și gravității bolii și numai dacă sînt aplicate în faza catarală. Ele sterilizează însă deseori bolnavul de agenții patogeni specifici, făcîndu-l necontagios. Se folosesc: ampicilină (100 mg/kilocorp/24 ore), eritromicină (50 mg/kilocorp/24 ore), tetraciclină (75 mg/kilocorp/24 ore), cloramfenicol (50 mg/kilocorp/24 ore), cu rezultate aproximativ egale. Antibioticele trebuie administrate uneori parenteral, din cauza vărsăturilor. Durata terapiei nu va fi mai mare de 6—8 zile, pentru a nu favoriza infecțiile supraadăugate cu bacterii rezistente.

Complicațiile infecțioase secundare respiratorii pot fi prevenite printr-o igienă adecvată, prin izolarea copilului la domiciliu. În saloanele cu mai mulți bolnavi se produc deseori bronhopneumonii prelungite, recidivante, prin infecție nozocomială încrucișată. Tratamentul acestei complicații se face obligatoriu cu antibiotice selectate în funcție de etiologia prezumtivă, care deseori se poate schimba în cursul bolii, necesitînd reajustarea terapiei. De obicei se folosește asocierea unei betalactamine (oxacilină, cloxacilină)

cu un aminoglicozid (kanamicină, gentamicină).

Imunoterapia pare a fi inutilă. Unii recomandă totuşi imunoglobuline umane specifice la bolnavii mai mici de 2 ani (de 3 ori cîte 2 ml, la 48 de ore interval).

Profilaxia se face prin declararea bolnavilor numeric, lunar (grupa B), izolarea lor la domiciliu fiind de 4 săptămîni şi a contacţilor timp de 2 săptămîni.

Profilaxia contacţilor cu factori mari de risc (mai ales sugari) poate fi realizată, mai ales în prima jumătate a incubaţiei, cu antibioticele menţionate sau cu imunoglobuline umane specifice (2 ml imediat după contact, cu repetare după o săptămînă). Vaccinarea după contact nu conferă protecţie.

Vaccinarea sistematică a tuturor copiilor mici conferă o protecţie bună, cu scăderea numărului de îmbolnăviri şi a formelor grave. Se face, începînd din luna a 3-a de vîrstă, cu 3 injecţii distanţate la cîte 3 luni, apoi rapel la un an şi la 6 ani. Se folosesc de obicei vaccinuri asociate (difteric-*pertussis*-tetanic). Vaccinul poate produce unele reacţii adverse (convulsii, leziuni cerebrale etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Kurt T. L., Yeager A. S., Guenette S., Dunlop S. — Spread of pertussis by hospital staff, J. Amer. med. Ass., 1972, *221*, 264.

Linemmann C. C. jr., Partin J. C., Perlstein P. H., Englender G. J. — Pertussis: persistent problems, J. Pediatr., 1974, *85*, 589.

* * * — Whooping-cough vaccine. Statement by Joint Committee on vaccination and immunization of the Central health services council and the Scottish health service planning council, Brit. med. J., 1975, *3*, 687.

Wipft P., Le Jeune S. A. — La coqueluche. Isolement d'une forme gravissime, Nouv. Presse méd., 1975, *4*, 887.

7.25. PNEUMONIILE

Pneumoniile sînt boli infecţioase foarte frecvente care produc încă o mortalitate mare, mai ales printre copiii mici, printre bătrîni şi la persoane cu alte boli bronhopulmonare cronice neinfecţioase. Ele constau în producerea unei inflamaţii a ţesutului pulmonar şi a celor vecine, cu manifestări clinice variate — de la formele subclinice decelabile doar radiologic, pînă la formele cu condensare pulmonară manifestă — uşor de depistat stetacustic.

Etiologia pneumoniilor este extrem de variată — aproape orice agent infecţios putînd produce pneumonie — dar imensa majoritate a cazurilor este determinată de bacterii (mai ales pneumococi), micoplasme şi virusuri.

Clasificarea pneumoniilor se poate face după criterii unice sau combinate, variate: epidemiologice, clinice, radiologice, etiologice, patogenice, histologice. Singura clasificare care are valoare practică este însă acea etiologică, ea permiţînd în cea mai mare măsură adoptarea atitudinii terapeutice şi profilactice optime. *Diagnosticul etiologic* de certitudine este însă rareori posibil şi, de aceea, în practică se folosesc o serie de metode combinate — clinice, paraclinice şi de laborator clinic —, care permit de cele mai multe ori stabilirea unui *diagnostic etiologic prezumtiv*, foarte util în orientarea raţională a terapiei.

Prima etapă este *diagnosticul de boală* (de pneumonie), care se face deseori pe baza sindromului infecţios general şi pulmonar; foarte frecvent, în pneumoniile nebacteriene, diagnosticul de boală poate fi pus numai radiologic.

Tabelul 7.VII.

„Pneumoniile" neinfecţioase

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Alergică, imunologică	*Expunere repetată la:* furaje mucegăite, dejecţii de păsări, orz încolţit, malţ, făină, brînzeturi mucegăite, rumeguşuri de lemn (arţar etc.), detergenţi cu enzime etc.	*Alveolitele alergice extrinsece* Plămînul agricultorilor Plămînul crescătorilor de păsări Plămînul lucrătorilor cu malţ Plămînul lucrătorilor cu făină Plămînul lucrătorilor cu brînzeturi Plămînul lucrătorilor forestieri Plămînul gospodinelor	— Caracter profesional — Debut brusc la 5—6 ore după expunere: tuse, dispnee, febră, eventual eozinofilie — Radiologic: opacităţi miliare, nodulare sau interstiţiale difuze — Laborator în faza acută: leucocitoză + eozinofilie, V.S.H. crescută — Vindecare în 24—48 de ore — Repetarea manifestărilor la reexpunere — Rămînerea în mediu duce la cronicizare: fibroză pulmonară progresivă (plămîn „în fagure") cu insuficienţă respiratorie cronică — Biopsie pulmonară transbronşică sau prin toracotomie: granuloame
	Expunere prelungită la: — Nitrofurantoin, *Citosulfan*, *Metotrexat*, *Nefrix* etc. — Fumuri metalice (Sb, As, Cd etc.) — Siliciu — Azbest — Beriliu	*Alveolitele fibrozante* „Pneumoniile" medicamentoase Febra fumurilor metalice Silicoza Azbestoza Berilioza	— Tratamente medicamentoase prelungite, repetate — Expuneri profesionale la prafuri anorganice — Debut uneori febril, mai frecvent evoluţie afebrilă, insidioasă, cu dispnee progresivă — Dispar deseori la întreruperea precoce a expunerii, alteori se cronicizează, ajungînd la insuficienţă respiratorie severă — Radiologic: la început infiltrate interstiţiale difuze sau aspect miliar, apoi fibroză difuză intensă, cu aspect de fagure — Biopsie pulmonară: alveolită descuamativă sau murală

(Continuare) *Tabelul 7.VII.*

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Alergică, imunologică	— Alergene diverse (parazitare, vegetale, medicamentoase)	Sindromul Löffler	— Simptomatologie discretă (subfebră, dispnee, tuse), uneori recidivantă — Radiologic: opacitate lobulară și interstițială, uneori recidivantă — Eozinofilie sanguină mare (pînă la 80%)
	— Transfuzii multiple de sînge	Pneumonia cu leucoaglutinine	— Febră + pneumonie interstițială + leucoaglutinine serice în titru mare
Toxică	— Bioxid de azot — Alte gaze toxice — Acizi	Boala lucrătorilor din silozuri Pneumopatiile gazaților Pneumoniile de aspirație	— Determinată de intrarea în silozuri de grîne, în primele ore-zile de la umplerea lor, sau de aspirarea de gaze toxice — Edem pulmonar acut, uneori sever — Ulterior, bronșiolită obliterantă fibroasă, cu numeroase opacități nodulare, palide
Agenți fizici	— Raze ionizante — Uleiuri (picături nazale) aspirate	Pneumonia de iradiere Pneumonia lipoidică	— Fibroză pulmonară — Simptome respiratorii minime, infiltrate bazale uni/bilaterale
Metabolică	— Insuficiența renală cronică	Uremia	— Stare generală alterată, grețuri, vărsături, sughiț, poliurie/oligurie, hemoragii, agitație, insuficiență cardiacă, anemie, azotemie — Radiologic: opacități edematoase hilare „în fluture"
Obstrucție bronșică	— Secreții bronșice vîscoase	Atelectazia postoperatorie (mai ales pe abdomenul superior) Bronhopneumopatia cronică obstructivă	— Debut variabil cu mărimea atelectaziei: insidios sau acut (în primele 48 de ore după operație), cu febră, dispnee, tuse cu expectorație vîscoasă, cianoză, tahicardie, agitație

(Continuare) *Tabelul 7.VII.*

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Obstrucție bronșică	— Tumori intrinsece/extrinsece — Adenopatii — Corpi străini	Tumorile maligne/benigne Tuberculoza Aspirarea de corpi străini	— Radiologic: opacități liniare bazale, transparență scăzută, sau opacități segmentare/lobare, tracțiunea mediastinului, micșorarea spațiilor intercostale, ascensionarea hemidiafragmului
Circulatorie	— Obstrucția vaselor pulmonare	Infarctul pulmonar	— Prezența unei boli tromboembolizante: tromboflebită periferică/pelvină, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, poliglobulie, stare postoperatorie etc. — Debut ca de pneumonie bacteriană (durere toracică, dispnee, febră, tuse hemoptoică, leucocitoză, V.S.H. crescută), sau debut insidios — Radiologic: opacități triunghiulare cu baza la pleură, care apar la 12—36 de ore după infarctizare — ECG: aspect de cord pulmonar acut
	— Stază pulmonară	Edemul pulmonar acut/cronic (bilateral sau unilateral)	— Prezența semnelor de insuficiență cardiacă — Debut uneori febril, raluri umede, uneori spută hemoptoică — Radiologic: opacități difuze sau nodulare (confuzie cu bronhopneumonia), cardiomegalie
Neoplazică	Necunoscută	Tumorile pulmonare maligne, primare sau metastatice Tumorile pulmonare benigne Chisturile pulmonare	— Debut insidios: respirator (tuse iritativă, uneori hemoptoică, dureri toracice anterosuperioare iradiate superior) și general (slăbire)

(Continuare) *Tabelul 7.VII.*

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Nesplazică			— Existența unei tumori maligne în altă regiune — Opacitate pulmonară unică sau multiplă, nodulară, miliară, difuză, persistentă, atelectazii — Examenul citologic al sputei, biopsia ganglionului prescalenic (Daniels) — semnificative
Boli de sistem	Necunoscută	Bolile de țesut conjunctiv Poliartrita reumatoidă Bolile autoimune Arterita necrotică Leucemiile cronice Limfoamele maligne	— Boală de fond cu manifestări polimorfe: febră, alterarea stării generale, artralgii, determinări ganglionare, renale, nervoase, cutanate etc. — Determinări pulmonare de obicei tardive, cu manifestări respiratorii clinice reduse, descoperite radiologic: aspect polimorf, atipic, disproporționat cu clinica, recidivant, trenant — Examene histologice, imunologice, hematologice revelatoare
Granulomatoze neinfecțioase	Necunoscută	Sarcoidoza Granulomatoza Wegener Granuloamele eozinofile	— Boală de fond cronică cu febră variabilă, afectarea stării generale, determinări multiple, (ganglionare, cutanate, hepatice, splenice, oculare, renale etc.) — Manifestări clinice respiratorii reduse — Radiologic: adenopatii mediastinale, opacități nodulare, reticulare, în focar sau difuze — Examenul histologic pune diagnosticul
Necunoscută	Necunoscută	Sindrom Hamman-Rich	— Fibroză pulmonară difuză progresivă cu insuficiență respiratorie

(Continuare) *Tabelul 7.VII*

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Necunoscută		Boala fibrochistică	— Sugari: bronșită cronică, emfizem, pneumonii repetate, tulburări digestive, electroliți crescuți în transpirație, biopsie rectală; boală ereditară
		Proteinoza alveolară	— Dispnee progresivă, cianoză, policitemie, plămîn opacifiat difuz („sticlă mată"), lactacidodehidrogenază crescută, biopsie pulmonară
Mixtă	Neinfecțioasă + infecțioasă (suprainfecții)	Toate pneumopatiile cu evoluție prelungită, cu obstrucție bronșică, cu afectare generală a organismului, cu deprimare imunologică specifică și nespecifică	— Boală de fond pulmonară sau sistemică cu determinări pulmonare — Exacerbări de tip infecțios cu manifestări generale și respiratorii — Semne de laborator de infecție bacteriană (examenul sputei, leucocitoză etc.) — Radiologic: amplificarea/remanierea imaginii anterioare, apariția de condensări noi, reacții pleurale, abcese, pneumotorax

A doua etapă a diagnosticului este *excluderea „pneumoniilor" neinfecțioase*, rar întîlnite în practică, dar de etiopatogenie foarte variată (tabelul 7.VII.). Aceste boli au de cele mai multe ori suficiente caractere care să permită excluderea etiologiei infecțioase, cu excepția celor cu evoluție prelungită, care deseori se infectează secundar cu floră orofaringiană sau de spital, conferind bolii un aspect mixt neinfecțios-infecțios, cu preponderența uneia dintre componente. Condensările neinfecțioase recunosc deseori anamnestic factorul provocator (fizic, chimic, alergic, circulator, tumoral etc.) și au început lent, insidios, imaginea radiologică fiind deseori prima care permite depistarea. Excepție fac alveolitele alergice extrinsece („boala agricultorilor"), „boala silozurilor" (intoxicație cu oxid de azot), atelectaziile postoperatorii, care debutează deseori acut, cu manifestări respiratorii accentuate. Evoluția clinică a condensărilor pulmonare neinfecțioase este de cele mai multe ori afebrilă, cu simptome și semne respiratorii reduse sau absente, cu durată mare. Examenele clinice, pa-

raclinice şi de laborator permit — de cele mai multe ori destul de repede — excluderea etiopatogeniei infecţioase primare.

A treia etapă, cea mai importantă în practică, este *diferenţierea pneumoniilor bacteriene* (care de obicei necesită tratament antibacterian) *de cele nebacteriene*, de etiologie virală, în care antibioticele sînt inutile şi uneori chiar periculoase. Această diferenţiere trebuie făcută rapid, de cele mai multe ori prezumtiv, pe criterii nespecifice, mai rar şi numai tardiv fiind posibilă depistarea precisă a agentului etiologic (tabelul 7.VIII.).

Tabelul 7.VIII.

Diagnosticul diferenţial al pneumoniilor infecţioase acute bacteriene de cele nebacteriene

Criterii		Pneumonii bacteriene	Pneumoni nebacteriene (virale, micoplasmatice, ricketsiene, fungice)
Clinice	Debut	Brusc	Progresiv
	Frisoane	Deseori	Rareori
	Febră	Mare	Moderată
	Alterarea stării generale	Moderată/accentuată	Mică/moderată
	Dureri toracice	Deseori	Rareori
	Catar superior (rinoree, faringită)	Absent	Deseori
	Tuse	Accentuată	Discretă/absentă
	Spută	Abundentă, purulentă, hemoptoică	Absentă/puţină, mucoasă
	Condensare pulmonară stetacustică	Prezentă	Absentă
Epidemiologice	Sezonul	Toate, mai frecvente cele reci	Mai frecvent cele reci
	Coincidenţa cu alte cazuri	Sporadice	Deseori în epidemii de rinite, faringite, bronşite, boli febrile acute nediferenţiate
Radiologice	Tipul condensării	Opacitate de tip alveolar, segmentar/lobar	Opacitate de tip interstiţial
	Participare pleurală	Relativ frecventă	Relativ frecventă, foarte discretă de obicei
Laborator clinic	Leucogramă	Leucocitoză, polinucleoză	Puţin/deloc modificată
	V.S.H.	Moderat/mult crescută	Puţin/mult crescută
	Spută: frotiu, examen în preparat umed	Polinucleare numeroase (lipsesc în leucopeniile severe), macrofage numeroase, floră bacteriană abundentă, monomorfă, parţial fagocitată	Celule foarte puţine, floră bacteriană absentă/săracă, polimorfă, nefagocitată
	Lichid pleural: frotiu din sediment, culturi	Polinucleare, bacteria etiologică	Mononucleare, culturi negative
	Hemocultură	Uneori pozitivă	Negativă

Examenul clinic complet este foarte important şi cel mai accesibil. Debutul brusc, cu manifestări infecţioase generale şi respiratorii intense — subiective şi obiective —, pledează puternic pentru etiologia bacteriană. De foarte mare însemnătate este şi stabilirea, prin metode complexe, a *terenului* pe care apare pneumonia, fie normal anterior, fie cu o boală oarecare de fond. Se cunosc astfel etiologii preferenţiale, net preponderente. Agenţii etiologici principali ai pneumoniilor primare apărute la persoane anterior sănătoase sînt pneumococii, virusurile şi micoplasmele. Pneumoniile secundare apărute la bolnavi operaţi, imunodeprimaţi (deseori cu manifestări clinice minime sau atipice), cu tratamente anterioare prelungite (antibiotice etc.), cu bronhopneumopatii cronice etc., sînt produse mai frecvent de bacili gramnegativi, stafilococi, uneori de fungi, de *Pneumocystis carinii*. Bronhopneumoniile metastatice din cursul septicemiilor sînt produse cel mai adesea de stafilococ, mai rar de bacili gramnegativi sau anaerobi.

Puncţia pleurală permite depistarea revărsatelor pleurale şi — în cazul purulenţei lor — precizarea etiologiei bacteriene.

Ancheta epidemiologică poate ajuta, în diferite situaţii speciale, la stabilirea prezumtivă a etiologiei pneumoniilor. În marile epidemii de gripă domină de obicei o singură bacterie de suprainfecţie, fie stafilococul, fie *H. influenzae*. Există unele epidemii restrînse de alte viroze respiratorii sau de infecţii cu micoplasme în care marea majoritate a pneumoniilor au atunci această etiologie. În infecţiile respiratorii nozocomiale (prin umidificatoare de oxigen, nebulizatoare, respiratoare mecanice contaminate, la traheostomizaţi, la operaţi, la imunodeprimaţi etc.), în focarele de tuberculoză, în pneumoniile parazitare tropicale (paragonimiaza), în pneumoniile profesionale (cărbunoase, febra Q), în pestă ş.a. criteriile epidemiologice pot orienta diagnosticul etiologic.

Explorarea paraclinică principală este *examenul radiologic pulmonar*, deseori singurul care permite confirmarea suspiciunii de pneumonie nebacteriană, lipsită de semne stetacustice revelatoare. El mai permite, de multe ori, definirea caracterului *alveolar* — deci foarte probabil bacterian — al pneumoniei: opacităţi intense, cu contur relativ net delimitat, cu configuraţie lobulară, segmentară sau lobară. De asemenea, defineşte caracterul *interstiţial*, propriu celor mai multe pneumonii nebacteriene, sub forma unor opacităţi mai slabe, difuz conturate, cu aspect liniar hilobazal (virusuri, micoplasme), focare cu aspect de „geam mat“ (caracteristice mai ales pentru febra Q), întărire difuză a tramei (stadiu premergător miliariei tuberculoase). Deseori imaginea radiologică are *caracter mixt, alveolointerstiţial*, aşa cum se întîlneşte în pneumoniile virale sau micoplasmatice, cu componentă bacteriană secundară. Examenul radiologic este singurul care depistează leziunile miliare, adenopatiile hilare sau mediastinale, revărsatele pleurale mici sau închistate, atelectaziile, chisturile şi tumorile pulmonare, caracterul abcedat sau bulos al unor condensări, starea diafragmului şi a pericardului, participarea bronşică etc.

Repetarea examenului radiologic pulmonar la interval de 5—6 zile este o metodă foarte importantă, care, prin *dinamica* rapidă sau lentă a evoluţiei leziunilor depistate, orientează foarte mult diagnosticul prezumtiv etiologic. Pneumoniile acute primare regresează de obicei rapid, uneori cu o persistenţă

mai îndelungată în convalescență, a unor infiltrate interstițiale sau a unor participări pleurale. În tuberculoza miliară, aspectul caracteristic apare deseori mai tardiv. Bronhopneumoniile secundare din tusea convulsivă, rujeolă, la traheostomizați, la imunodeprimați, din cursul pneumopatiilor cronice prezintă deseori timp îndelungat remanieri cu regresarea unor focare și apariția altora noi, uneori cu asociere de abcedare, atelectazie, reacție pleurală, pneumotorax. Persistența foarte prelungită, lent progresivă, a unor opacități orientează diagnosticul spre o etiologie neinfecțioasă (boli de sistem, neoplasme, bronhopatii cronice etc.), eventual cu suprainfecție bacteriană intermitentă.

Bronhoscopia, preferabil efectuată cu fibroscopul, este indicată în toate pneumopatiile trenante, ea permițînd investigații macroscopice, bacteriologice, citologice și histologice de foarte mare utilitate. Periajul bronșic mărește valoarea diagnosticului citologic.

Biopsia pulmonară prin toracotomie sau — mai dificilă și mai riscantă — prin puncție transtoracală directă sau transbronșică este indicată mai ales în suspiciunile de neoplasm, dar și în pneumoniile cronice (alveolite fibrozante, sarcoidoză, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* etc.).

Explorările nespecifice de laborator ajută foarte mult orientarea diagnosticului etiologic. Leucocitoza (peste 10 000—11 000/mmc), cu polinucleoză și V.S.H. mult crescută indică, de cele mai multe ori, etiologia bacteriană. Aceste semne pot fi însă, pe de o parte, prezente și în unele pneumonii nebacteriene iar, pe de altă parte, pot fi nesemnificativ modificate în unele pneumonii bacteriene (de exemplu, la imunodeprimați).

Examenul complex al sputei (fig. 7.4.) este obligatoriu în orice pneumonie. Este bine ca frotiurile să fie examinate microscopic chiar de către clinician, „țintit" și nu în serie la laboratorul central. Examenul este ușor de efectuat, se citește rapid, dar interpretarea este delicată și trebuie făcută întotdeauna prin coroborare cu datele clinice, epidemiologice și radiologice.

Sputa este un produs neomogen, des plurimicrobian, în care intră componente din diferite zone pulmonare, din arborele traheobronșic și din cavitatea bucofaringiană și nazală.

Recoltarea sputei se face cu grijă, pentru a se evita, pe cît posibil, amestecul cu secrețiile din faringe. Este bine ca bolnavul să-și sufle nasul și să-și clătească faringele înainte de a expectora, iar sputa să fie recoltată într-o placă Petri. La bolnavii care nu tușesc, pe lîngă aspirația nazotraheală, mai simplu de efectuat, se poate încerca aspirația transtraheală, care se face după o pregătire cu 0,1 mg atropină subcutanat și cu sedare ușoară. Bolnavul stă culcat, cu capul flectat posterior. Se puncționează ligamentul cricotiroidian cu un ac gros, prin care se introduce un cateter venos steril de 1 mm diametru, pe o adîncime de 10—15 cm, după care acul se scoate repede. Se introduc pe cateter 1—4 ml de soluție clorurosodică izotonică și se aspiră apoi puternic cu o seringă. Puncția este contraindicată la bolnavii cu defecte de coagulare (se fac în prealabil testele de coagulare), la cei cu tuse iritativă neproductivă sau cu tiroida mărită.

Examenul macroscopic al sputei permite aprecierea caracterului purulent, uneori hemoptoic, din pneumoniile bacteriene. Purulența poate fi rareori produsă în astm, de o cantitate foarte mare de eozinofile. Mirosul fetid indică prezența anaerobilor.

Alegerea fragmentului de spută care va fi examinat se face cu atenție, dintr-un mic dop sau bandă de substanță mai opacă care provin, de obicei, din profunzimea arborelui bronșic sau din alveole.

Se începe cu *examenul preparatului umed* din sputa nativă, necolorată. Pentru aceasta, se recoltează cu o ansă (sau cu o scobitoare) un fragment foarte mic (o jumătate de bob de orez) care se pune pe o lamă microscopică și se acoperă cu o lamelă, astfel încît să se realizeze un strat subțire. Se examinează la început cu obiectivul ×10—20, apoi eventual și cu cel cu imersie. Prezența *macrofagelor alveolare* este caracteristică pentru sputa alveolară. Ele se recunosc ușor: celule mult mai mari decît granulocitele (20—40 μm), de culoare mai închisă, cu numeroase particule inegale fagocitate, care maschează nucleul situat excentric. Prezența în macrofage a unor picături mari de grăsime permite diagnosticul rapid al pneumoniei lipoidice.

Se apreciază prezența și cantitatea relativă a *polinuclearelor neutrofile* (7—9 μm, nucleu polisegmentat, granulații fine cu mișcări browniene), semn de infecție bacteriană, precum și a *epiteliilor bronșice* (celule alungite, uneori cu cili vizibili cu obiectivul cu imersie, nucleu ovalar, izolate sau în cuiburi), prezente în viroze (cu citoplasma degenerată), astm bronșic și, mai puțin, în bronșitele cronice. Prezența de *epitelii scuamoase* plate — ovalare sau poligonale—, uneori cu bacterii alipite pe ele, indică amestecul sputei cu secreții supralaringiene. *Eozinofilele* (7—9 μm, nucleu bilobat și granulații mari, egale, refringente, imobile), însoțite eventual de cristale Charcot-Leyden (bastonașe de 4—7 μm, cu vîrfuri ascuțite) și de spirale Curshman, sînt caracteristice pentru astmul bronșic. În preparatul proaspăt — mai ales cu tuș de China — pot fi evidențiați și fungii.

Explorările bacteriologice se fac din spută, lichid pleural, suc pulmonar și sînge periferic (*fig. 7.6.*).

Din *spută* se fac 4 lame: 2 cu *frotiuri subțiri* (pentru bacteriile obișnuite) și 2 cu *frotiuri groase* (pentru colorația Ziehl). Pe fiecare din primele 2 lame se face cîte un frotiu din sputa decontaminată prin spălare și omogenizată sau cîte 3—5 frotiuri paralele, prelevate din zone diferite ca aspect patologic, și apoi se colorează cu albastru de metilen (permite și o apreciere citologică) și cu metoda Gram. Frotiurile groase se colorează Ziehl, preferabil unul recolorat cu albastru de metilen și celălalt cu acid picric. Se examinează, cu obiectivul cu imersie, fiecare frotiu pe mai multe cîmpuri, un timp total de 5—10 min. Sputele cu neutrofile conțin de obicei bacterii care — atunci cînd sînt abundente și monomorfe sau cu preponderența netă a unui tip (caracter întîlnit nu prea frecvent) — indică etiologia. Cel mai frecvent se găsesc pneumococi (diplococi alungiți grampozitivi, încapsulați). Mai rar, apar hemofili (bacili gramnegativi, scurți, pleomorfi, în grămezi), klebsiele (bacili gramnegativi, scurți, groși, cu capetele rotunjite, deseori așezați în diplo și înconjurați de o capsulă groasă — confuzie morfologică posibilă cu pneumococii decolorați excesiv cu alcool-acetonă) și stafilococi (coci grampozitivi, așezați în grămezi). Dacă bacteriile sînt în parte fagocitate, rolul etiologic este mai probabil. Bacteriile alipite de celulele epiteliale plate — uneori abundente — provin din flora orofaringiană.

Prezența de bacterii, puține sau abundente, cu aspect morfologic și

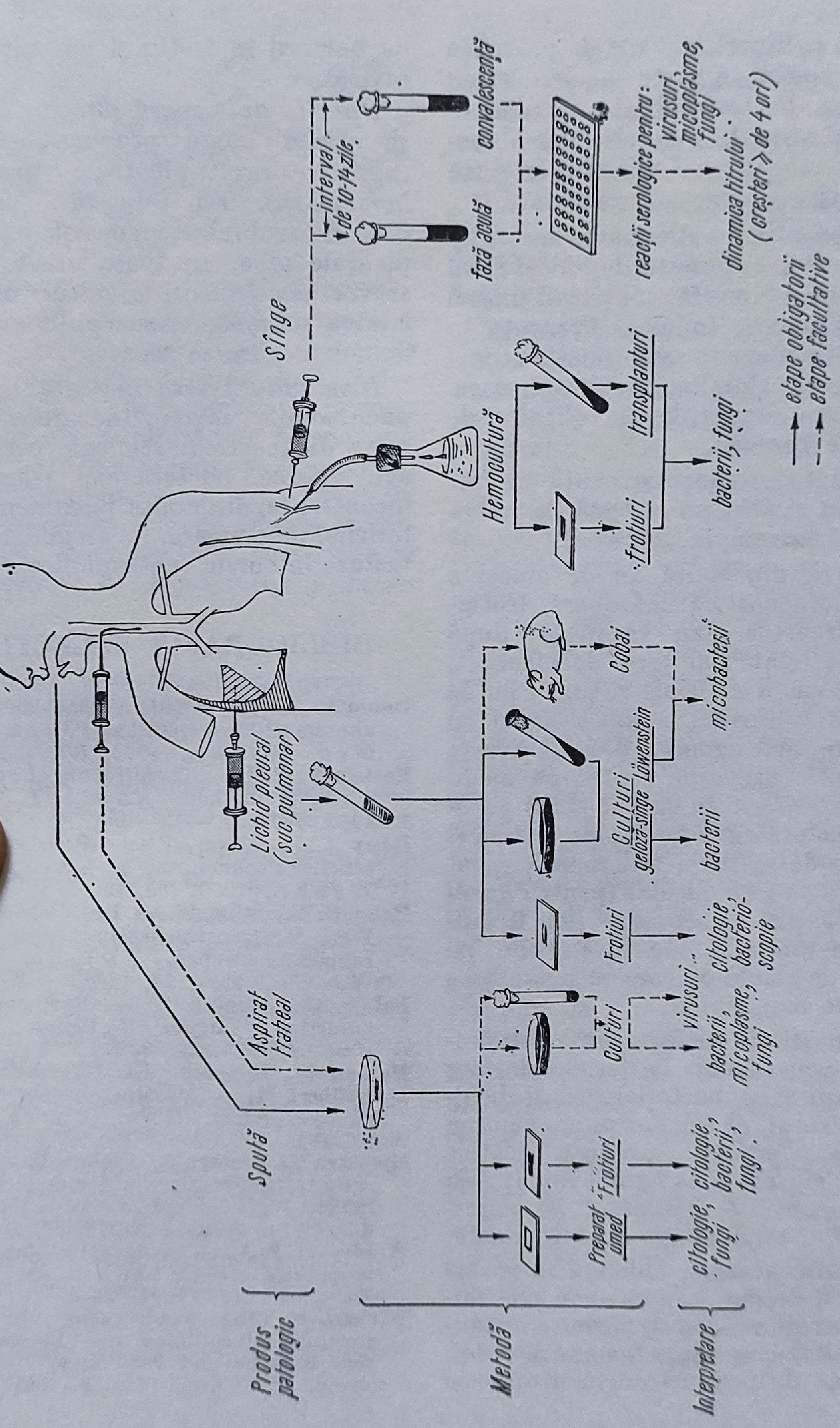


Fig. 7.6. — **Diagnosticul de laborator al pneumoniilor și pleureziilor.**

tinctorial polimorf, alături de prezența celulelor epiteliale plate — deseori cu numeroase bacterii alipite pe ele — precum și absența macrofagelor alveolare și a polinuclearelor indică originea supraglotică a secreției examinate.

În supurațiile pulmonare, mai ales în cele vechi, se găsește de obicei floră abundentă polimorfă, conținînd uneori levuri și micelii fungice. Prezența în spută a fungilor are semnificație numai dacă fungii sînt în cantitate mare. Sputele cu eozinofile sînt lipsite de obicei de bacterii.

Bacilii tuberculoși se caută în frotiul direct și printr-o metodă de îmbogățire (de exemplu, flotația).

Culturile din spută au de obicei o valoare diagnostică inferioară frotiurilor, deoarece dau rezultate după 1—2 zile, sînt mai greu de efectuat, necesită medii multiple și sînt greu de interpretat din cauza amestecului cu flora supralaringiană, deseori foarte abundentă. Culturile se fac pe medii cu geloză-sînge, cu geloză-sînge șocolatată, geloză cu lactoză plus eozină și albastru de metilen, Sabouraud (pentru fungi), cu tioglicolat (pentru anaerobi). Bacilii tuberculoși pot fi cultivați pe mediul Löwenstein sau pe culturi de celule pe care se pot obține rezultate mai rapide.

Diagnosticul etiologic cel mai precis al pneumoniilor bacteriene se face prin examenul bacteriologic al lichidului pleural, al sucului pulmonar sau al sîngelui periferic, produse aseptice în mod normal și la care evidențierea unei bacterii — indiferent de cantitate — are semnificație etiologică netă.

Puncția pleurală, indicată în revărsatele importante sau chiar în cele minime la bolnavii gravi, permite examinarea citobacteriologică a exsudatului. Prezența de polinucleare neutrofile și de bacterii în frotiu și pe culturi este revelatoare.

Puncția pulmonară este rar indicată și uneori poate produce accidente (pneumotorax, pleurezie purulentă, hemoptizii). Ea este însă realizată deseori involuntar, cu ocazia puncțiilor pleurale albe. În toate aceste cazuri se vor face frotiuri și culturi din cantitatea minimă de suc pulmonar sanguinolent care se scoate.

Hemocultura este indicată în toate pneumoniile severe, deoarece poate pune diagnosticul etiologic cert, prin evidențierea bacteriemiei tranzitorii, inconstante, din multe pneumonii bacteriene, fie primare, fie secundare (metastaze în cursul septicemiilor).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Daum S. — Funktionelle Veränderungen bei akuten Pneumopathien, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1578.

Epstein M. R. L. — Constituents of sputum: a simple method, Ann. int. Med., 1972, *77*, 259.

Hany A. — Therapeutische Probleme bakterieller Pneumonien, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1566.

Helm E. B., Stille W. — Der diagnostische Wert der transtrachealen Aspiration bei Lungeninfektionen, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 1600.

Lafaix Ch., Deniau M. — Pneumopathies parasitaires aiguës de l'adult, Rev. Prat., 1974, *24*, 3325.

Moreau L., Besson J.L., Valcke J.Cl., Philbert M. — Miliaire aiguë nontuberculeuse, Sem. Hôp. (Paris), 1975, *51*, 131.

Mustățea N., Popescu A., Spătaru L. — Aspirația traheobronșică, mijloc de diagnostic în patologia pulmonară la copil, Pediatria (Buc.), 1976, *25*, 79.

Waldvogel F. A. — Diagnostic des pneumopathies aiguës, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1561.

Wichert P. von. — Alergische und fibrosierende Alveolitiden und Lungenfibrosen. Ursache und Einteilung, Dtsch. med. Wschr., 1972, *97*, 341.

7.25.1. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE

Pneumoniile acute primare apar la persoane sănătoase anterior, în afara spitalului. Ele au etiologie, aspect clinic, terapie şi prognostic mult diferite de pneumoniile secundare care apar la operaţi sau la persoane cu boli diverse de fond spitalizate.

Pneumoniile primare sînt polietiologice dar, în cele mai multe cazuri, sînt produse de virusuri respiratorii şi de *Mycoplasma pneumoniae* (cca 2/3—3/4 din totalul pneumoniilor), precum şi de bacterii, cu precădere de pneumococ. Aceste pneumonii se diagnostichează de obicei uşor, au o evoluţie mai benignă şi răspund repede la tratamentul etiologic (cele bacteriene şi cele produse de *Mycoplasma pneumoniae).*

7.25.1.1. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE NEBACTERIENE (EXTRASPITALICEŞTI)

Cele mai frecvente pneumonii ale persoanelor sănătoase anterior sînt cele acute primare nebacteriene. Ele sînt polietiologice dar, de cele mai multe ori, sînt produse de virusurile respiratorii majore (adenovirusuri, mixovirusuri etc.) şi de *Mycoplasma pneumoniae.* Doar puţine sînt produse de alte virusuri (rujeolic, varicelic etc.), clamidii (ornitoză-psitacoză), rickettsii (febra Q), fungi (histoplasmoză). Unele bacterii *(H. pertussis, H. influenzae, Pasteurella tularensis)* produc pneumonii primare, cu caractere clinice şi radiologice asemănătoare, în parte, cu cele nebacteriene. Diagnosticul etiologic care orientează terapia este de cele mai multe ori *prezumtiv*, bazat pe contextul epidemiologic, clinic, radiologic şi al datelor nespecifice de laborator. Neglijarea acestor aspecte duce deseori la un abuz de antibiotice, uneori cu urmări nefaste. Precizarea etiologiei prin examene specifice de laborator, microbiologice şi serologice este indicată doar în anumite situaţii: pneumonii cu aspect bacterian, epidemii, îmbolnăviri cu caracter profesional, evoluţii grave sau prelungite etc.

Diagnosticul clinic de boală este de obicei dificil, doar prezumtiv. Pe primul plan sînt *manifestările infecţioase generale* de intensitate medie (debut progresiv, febră moderată, cefalee, indispoziţie, inapetenţă, curbatură) şi cele *respiratorii inferioare* (tuse iritativă, uscată sau cu expectoraţie puţină, mucoasă). Semnele stetacustice lipsesc sau sînt foarte sărace. Nu există caractere clinice diferenţiale în funcţie de etiologie. De multe ori, infecţia evoluează timp de cîteva zile ca o boală febrilă acută nediferenţiată. Alteori, are un caracter mixt — clinic, radiologic şi etiologic — ca urmare asocierii unei infecţii bacteriene supraadăugate, de obicei discretă. Deseori se asociază şi *fenomene catarale superioare* (rinoree, strănut, hiperemie faringiană), produse de acelaşi agent ca şi pneumonia. Boala evoluează de cele mai multe ori benign, putînd dura de la cîteva zile pînă la 2 săptămîni.

Datele epidemiologice pot ajuta diagnosticul etiologic. Pneumoniile cu *M. pneumoniae* apar sporadic în tot cursul anului, cele virale cu precădere în anotimpurile reci, fiecare tip putînd apărea în mici focare epidemice. Ornitoza şi febra Q au caracter profesional, putînd determina uneori epidemii la persoane din sectorul agrozootehnic.

Unele **manifestări clinice caracteristice** (enantem, exantem, tuse etc.)

pledează pentru etiologia respectivă în pneumoniile interstițiale din rujeolă, varicelă, tuse convulsivă ș.a.

Examenul radiologic, de obicei discordant cu semnele stetacustice, confirmă diagnosticul de pneumonie, evidențiind un infiltrat interstițial sau mixt, unilateral, situat hilar sau hilobazal. Mai rar există infiltrate bilaterale sau diseminate, mai ales la sugari, la care apar uneori cazuri severe de encefalopneumonie, survenite în mici epidemii în maternități sau creșe. Rareori, condensarea este mai intensă, de tip lobar sau lobular, fiind de nedeosebit de cele bacteriene. Durata infiltratelor este în general scurtă — cîteva zile — rareori putînd persista și în convalescență.

Deseori pot fi evidențiate participări pleurale discrete, pasagere.

Infiltrate interstițiale, fugace, recidivante sau persistente, pot apărea și în unele boli neinfecțioase: alveolite alergice, boli de țesut conjunctiv, sarcoidoză, inhalare de gaze toxice etc. (vezi tabelul 7.VI.).

Examenele radiologice pulmonare, considerate izolat, au un rol redus în diferențierea etiologică a pneumoniilor primare acute nebacteriene. Doar rareori există imagini sugestive pentru o anumită etiologie. Un exemplu îl constituie febra Q unde, în cca 1/3 din cazuri, apar imagini pulmonare foarte sugestive: unul sau mai multe focare de condensare cu aspect de voal omogen („geam mat“ sau „pînză de păianjen“), persistente cîteva săptămîni și chiar accentuîndu-se în convalescență, regresînd apoi de la periferie spre centru. Considerat în dinamică și în contextul celorlalte date clinice, epidemiologice și de laborator, rolul radiologiei în determinarea etiologiei infiltratelor pulmonare crește apreciabil.

Investigațiile nespecifice de laborator ne pot orienta doar prezumtiv spre o etiologie nebacteriană, prin lipsa polinuclearelor și a unei flore bacteriene abundente în spută și prin modificarea redusă sau absentă a V.S.H. și a numărului de leucocite periferice (mult crescute în pneumoniile bacteriene).

Investigațiile microbiologice și serologice sînt singurele care pot preciza etiologia. În pneumoniile nebacteriene comune ele nu furnizează însă rezultate destul de rapide — în cursul evoluției bolii — pentru a putea influența atitudinea terapeutică. De asemenea, aceste investigații nu sînt foarte utile, deoarece pneumoniile virale nu recunosc o terapie etiologică eficace, iar cele produse de *M. pneumoniae* evoluează favorabil spontan sau sub efectul unor antibiotice uzuale (eritromicină, tetraciclină), administrate în caz de suspiciune.

În *pneumoniile virale*, etiologia poate fi determinată prin izolarea (laborioasă) a virusurilor din exsudatul faringian sau din spută, asociată cu creșterea de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor specifici, în 2 seruri recoltate la 10—14 zile interval.

În *pneumoniile produse de* **M. pneumoniae,** agentul poate fi evidențiat în exsudatul faringian, spută, lichid pleural, metodă valoroasă, dar dificilă și cu rezultate tardive. Se recoltează tampoane de exsudat faringian, care se cufundă în bulion (agentul este foarte sensibil la uscăciune) și se trimit imediat la laborator sau se pot păstra cîteva zile la +4°. În laborator, tampoanele sînt inoculate pe medii speciale, pe care coloniile apar după cca 5 zile. Urmează tiparea tulpinii izolate, singura cert patogenă pentru om fiind *M. pneumoniae* (în faringe se pot găsi și alte tulpini saprofite de *Mycoplasma*). Deoarece *M. pneumo-*

niae poate persista la bolnav 2—3 luni după infecţie, simpla ei izolare nu stabileşte o relaţie fermă cu pneumonia actuală, fiind necesară asocierea serologiei în dinamică.

Mult mai accesibil este diagnosticul serologic specific. Reacţia de fixare a complementului (micrometodă) este cea mai întrebuinţată. Se pozitivează în a 2-a săptămînă şi atinge titrul maxim într-a 4-a. Ea denotă o infecţie actuală doar dacă înregistrează o creştere de cel puţin 4 ori a titrului, deoarece titruri mari pot persista timp de peste 1 an după infecţie. Reacţia de hemaglutinare pasivă cu hematii fixate cu glutaraldehidă este sensibilă, specifică, reproductibilă, uşor de efectuat şi sprijină diagnosticul etiologic chiar cu un singur titru egal sau mai mare de 1/256—1/512.

Aglutininele la rece sprijină şi ele diagnosticul, în titruri mai mari de 1/64—1/128, dar apar mai rar (doar la cazurile mai grave), tardiv şi sînt nespecifice. Aglutininele antistreptococ MG sînt mai puţin utile pentru diagnostic.

Precizarea etiologiei în *ornitoză* şi *febră Q* se face mai rar prin izolarea agenţilor etiologici din spută. Reacţiile serologice considerate în dinamică, cu creşterea titrurilor de cel puţin 4 ori într-un interval de 7—14 zile, sînt cele folosite în practică.

Tratamentul pneumoniilor nebacteriene comune este în primul rînd nespecific: repaus, dietă uşoară, antitermice, sedative ale tusei. Vitaminele şi *Polidin*-ul nu sînt eficiente. Antibioticele — curativ sau profilactic — sînt contraindicate în pneumoniile virale. Bolnavul va fi supravegheat atent şi, în cazul agravării însoţite de manifestări sugestive de infecţie bacteriană (spută purulentă, leucocitoză mare etc.), se intervine cu antibiotice alese în funcţie de etiologia prezumtivă (de obicei penicilină G, cotrimoxazol, eritromicină, tetraciclină).

Pneumoniile cu *M. pneumoniae* au acelaşi tratament. Cazurile mai severe sînt tratate cu tetraciclină sau eritromicină, obţinîndu-se rapid defervescenţă şi retrocedarea pneumoniei. Tusea şi eliminarea de *M. pneumoniae* prin spută pot însă persista şi în perioada de convalescenţă.

Ornitoza-psitacoza se tratează, de preferinţă, cu tetraciclină 2 g/24 ore la adult. Defervescenţa se produce în 1—2 zile dar, pentru evitarea recăderilor, tratamentul se prelungeşte o săptămînă. Unii bolnavi continuă să elimine agentul etiologic în spută pînă la 10 ani. Boala se mai poate trata cu cloramfenicol, eritromicină, penicilină G în doze mari, cefalosporine şi chiar sulfamide, dar există tulpini rezistente la unele din aceste antibiotice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balş M., Căruntu F., Duminică A., Bocîrnea C., Toma E. — Acţiunea comparativă a unor antibiotice în pneumoniile acute, Viaţa med. (Buc.), 1970, *17*, 541.

Căruntu F., Angelescu C., Predoviciu F. — Antibioticoterapia discontinuă la 12 ore interval în pneumoniile bacteriene acute primare ale adultului. Studiu comparativ pe 143 de cazuri, Med. interna (Buc.), 1977, *29*, 327.

Căruntu F. şi colab. — Passive hemagglutanation and complement fixation reactions in the early diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections, Rev. roum. Méd. Virol., 1976, *27*, 229.

Miguères J., Jover A., Soula B., Lefèvre J. C. — Aspects cliniques et biologiques des pneumopathies virales. Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1 571.

Moston S. R. — Pneumonias acquired outside the hospital. Recognition and treatment, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 555.

Nicolescu N. şi colab. — Cazuri sporadice de febră Q diagnosticate radiologic şi confirmate serologic (6 cazuri), Viaţa med. (Buc.), 1962, *7*, 353.

Noseda G. — Kriterien bei Mykoplasmose, Dtsch. med. Wschr., 1973, *97*, 1916.

Sethi K. K. — Diagnostic serology in human Mycoplasmas, Infection, 1973, *1*, 236.

7.25.1.2. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE BACTERIENE (EXTRASPITALICEŞTI)

Pneumoniile bacteriene apar la persoane sănătoase anterior, aproape întotdeauna sporadic, cu precădere în anotimpurile reci. Ele sînt polietiologice, dar agentul cel mai frecvent este pneumococul. *H. influenzae* este întîlnit mai ales la copiii mai mici de 3 ani dar, uneori, şi la copiii mai mari şi la adulţi, mai frecvent la persoane debilitate şi în unele epidemii de gripă. Klebsielele, mai rar întîlnite, produc pneumonii grave, mai ales la bărbaţii peste 40 de ani, cu bronhopatii cronice obstructive şi la etilici. Stafilococii produc pneumonii primare, cu precădere la sugari, bătrîni, debilitaţi. Ei sînt însă principalii agenţi ai complicaţiilor pulmonare din ultimele epidemii de gripă.

În toate pneumoniile bacteriene, mai ales în cele grave, se vor face toate eforturile de a se stabili etiologia, deoarece terapia antibacteriană diferă considerabil în funcţie de aceasta.

Diagnosticul de pneumonie bacteriană primară este în primul rînd clinic. Suspiciunea se bazează pe debutul brusc, deseori cu frison mare iniţial, febră mare, tuse cu expectoraţie purulentă, net hemoptoică sau ruginie, durere toracică de tip pleuretic (junghi exacerbat de mişcările respiratorii şi tuse), stare generală rapid alterată.

Examenul obiectiv evidenţiază de cele mai multe ori semne de condensare pulmonară (raluri umede, respiraţie suflantă sau suflu tubar, uneori suflu pleuretic).

Pneumonia lobară pneumococică, uşor de diagnosticat stetacustic, este rară actualmente. Pneumococul produce mai frecvent pneumonii în focare lobulare (bronhopneumonie discretă), cu raluri umede şi uscate, rareori cu suflu tubar, fiind mai greu de diferenţiat de pneumoniile produse de alte bacterii. Tot greu de diagnosticat clinic sînt pneumoniile mixte, virale sau micoplasmatice iniţial, suprainfectate ulterior bacterian, de obicei tot cu pneumococi. Simptomele şi semnele sînt mai atenuate şi diagnosticul poate fi, de obicei, confirmat doar radiologic.

Pneumonia cu Klebsiella evoluează uneori foarte grav, supraacut, cu stare toxică, şoc, moarte în primele 48 de ore. Alteori are tendinţă la abcedare, cu evoluţie prelungită, cronică. Sputa este sugestivă cînd este groasă, vîscoasă, gelatinoasă, hemoptoică sau cărămizie, devenind ulterior purulentă.

Examenul radiologic pulmonar evidenţiază aspectul de condensare de tip alveolar.

Pneumococul produce de obicei focare lobulare aglomerate, unilaterale, rareori aspect franc lobar. Klebsielele produc uneori focare bronhopneumonice, unilaterale sau bilaterale, deseori confluente pseudolobar, cu tendinţă rapidă la necroză şi formare de abcese multiple, cu nivel de lichid. Mai caracteristică este forma cu condensare masivă, omogenă, mai ales în lobii superiori, formînd un „bloc negru", cu contur rotunjit. Scizura este bombată, mediastinul este împins. Evoluţia este spre abcedare, cu formarea unei cavităţi gigante. Alteori, există o atelectazie importantă,

ce determină micşorarea volumului plămînului afectat, scăderea mişcărilor respiratorii, îngustarea spaţiilor intercostale, ridicarea diafragmului şi emfizem compensator marginal.

Stafilococii determină focare bronhopneumonice polimorfe, de intensitate variabilă, cu tendinţă rapidă la necroză, la formare de cavităţi uscate sau cu nivel de lichid, cu emfizem perifocal şi zone atelectatice. Aproape patognomonică este pneumonia buloasă, cu formarea de numeroase bule de emfizem suflate (pneumatocele), uneori cu pneumotorax spontan şi, deseori, cu pleurezie cu tendinţă la închistare.

Examenele nespecifice de laborator pledează pentru originea bacteriană numai dacă evidenţiază o leucocitoză reală (mai mare de 10 000/mmc) şi — eventual — o V.S.H. mult crescută. Leucopenia nu infirmă etiologia bacteriană în cazurile grave (de exemplu, în pneumonii cu *Klebsiella).*

Prezenţa a numeroase polinucleare şi a unei flore bacteriene abundente şi monomorfe în spută (destul de rar întîlnită) sprijină — şi chiar confirmă — etiologia bacteriană. La bolnavii cu leucopenie, polinuclearele pot fi în cantitate mică în spută. Confirmarea absolută este conferită de evidenţierea agentului patogen în hemocultură, în lichidul pleural sau în sucul obţinut prin puncţia pulmonară, fapt realizabil în practică doar în mai puţin de 1/3 din cazuri.

Tratamentul este în primul rînd etiologic.

În pneumoniile pneumococice, precum şi în cele fără confirmare etiologică, dar apărute la adulţi sănătoşi anterior (şi care sînt foarte probabil tot pneumococice), antibioticul de elecţie este penicilina G în doze moderate (1 200 000 — 1 600 000 U.I./24 de ore), administrată intramuscular la 6—8 sau, mai bine, la 12 ore interval. În locul penicilinei se poate folosi fie ampicilină sau cotrimoxazol (active şi pentru *H. influenzae)*, fie eritromicină (activă şi pe *H. influenzae* şi micoplasme). Tetraciclina este mai puţin indicată (deşi este activă pe *H. influenzae* şi micoplasme), din cauza creşterii incidenţei pneumococilor rezistenţi la acest antibiotic. Asocierea streptomicinei, deseori folosită, nu are raţiune.

Pneumonia cu *Klebsiella*, deseori foarte gravă, se poate trata cu unul din antibioticele: kanamicină (15 mg/kilocorp/24 de ore), gentamicină (4—5 mg/kilocorp/24 ore), fie streptomicină sau cloramfenicol. Deoarece sensibilitatea agentului este variabilă, este foarte utilă antibiograma.

Pneumonia cu *H. influenzae* se tratează cu ampicilină, cu tetraciclină sau cu cloramfenicol.

Pneumonia stafilococică se tratează cu doze mari de oxacilină sau cloxacilină, eventual asociate cu gentamicină. Antibiograma este foarte utilă, date fiind variaţiile mari de sensibilitate.

În afara tratamentului etiologic, în pneumoniile bacteriene se recomandă repausul, o dietă uşoară, bogată în lichide şi calorii şi un tratament antifebril-analgetic (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), sedare prudentă a tusei cu *Codenal* (fără a deprima excesiv respiraţia). La nevoie se hidratează bolnavul şi se completează necesarul caloric parenteral, se dau cardiotonice, se tratează şocul, se face oxigenoterapie şi chiar ventilaţie asistată. Expectorantele clasice au o eficienţă minimală, fiind mult depăşite de o hidratare suficientă generală şi locală (cu vapori răciţi sau aerosoli de apă). Ajutarea eliminării secreţiilor respiratorii abundente prin drenaj postural,

tuse dirijată, aspiraţii, eventual bronhodilatatoare, constituie măsuri adjuvante foarte preţioase, mai ales la copii, bătrîni, cazuri grave, toxice, hiporeactive şi bolnavi cu bronhopatii cronice obstructive.

7.25.1.3. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE NESPECIFICE ALE COPIILOR

Pneumoniile acute primare ale copiilor, mai ales ale celor mai mici de 3 luni, au — din cauza tipului particular de reactivitate a organismului gazdă — o serie de caractere, care le diferenţiază de pneumoniile adulţilor. Virusurile, micoplasmele, pneumococii şi *H. influenzae* sînt agenţii etiologici cei mai frecvent incriminaţi. La nou-născuţi, agenţii obişnuiţi sînt streptococii, stafilococii, enterobacteriile, mai rar virusurile.

Diagnosticul clinic este deseori prezumtiv, pus pe manifestările infecţioase generale (febră, uneori mică sau absentă, stare generală alterată) şi pe cele funcţionale respiratorii (dispnee, deseori preponderent expiratorie, crize de apnee, cianoză, tuse etc.). În primele 3 luni de viaţă, semnele stetacustice lipsesc în cca 30% din cazuri. De-abia după 4 luni şi mai ales după 4 ani, pneumoniile copiilor au aspect asemănător cu cele ale adulţilor. Cele mai multe cazuri evoluează relativ benign şi fără participare pleurală. Copiii debilitaţi, malnutriţi şi nou-născuţii fac forme severe de boală.

Complicaţia cea mai frecventă, mai ales la rahitici, este otita medie.

Leucocitoza şi V.S.H. crescute sînt întîlnite doar în cca 30% din cazuri la sugari, în primele 3 luni de viaţă. De obicei sputa nu poate fi obţinută pentru examen citobacteriologic.

Examenul radiologic este foarte important. Imaginea, uneori discordantă cu manifestările clinice, este deseori de bronhopneumonie, chiar în pneumoniile nebacteriene. Frecvent, mai ales în prezenţa componentei bronşiolitice, se asociază emfizemul localizat sau generalizat.

Terapia nespecifică are o importanţă deosebită: tratamentul insuficienţei respiratorii (oxigenoterapie, bronhodilatatoare, aspirarea secreţiilor faringiene), al hiperpirexiei, al deshidratării, al tulburărilor digestive, al insuficienţei circulatorii, al anemiei. În cazurile grave, toxice, se administrează imunoglobuline standard şi — eventual, pe timp de cîteva zile — corticoterapie.

Antibioticele sînt indicate în cazul suspiciunii etiologiei bacteriene sau micoplasmatice. Ele sînt alese în funcţie de etiologia prezumată, preferindu-se penicilina G, ampicilina, cefalosporinele, eritromicina, cotrimoxazolul (de evitat la nou-născuţi), iar în cazurile grave, o asociere de aminoglicozide (kanamicină sau gentamicină) cu o penicilină rezistentă la penicilinază (oxacilină, cloxacilină sau meticilină).

Antibioticoprofilaxia suprainfecţiilor bacteriene este contraindicată în pneumoniile nebacteriene obişnuite, ea găsindu-şi loc doar în cazuri selecţionate, cu factori mari de risc. Profilaxia se face mai eficient prin izolarea — mai ales a sugarilor şi copiilor mici — de bolnavi cu alte infecţii aerogene şi digestive, care determină factori sporiţi de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Arakelian N., Hohenhauer L. — Unspezifischen Pneumonien im Kinderalter, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 1 357.

7.25.2. PNEUMONIILE ACUTE SECUNDARE (INTRASPITALICEŞTI)

Pneumoniile care apar la bolnavi cu afecţiuni cronice debilitante sau imunodeprimante, la operaţi, la cei supuşi unei antibioticoprofilaxii, în septicemii, în arsuri şi în alte boli care necesită internarea în spital, cu manopere agresive de explorare şi terapie, au o serie de caractere net distinctive de pneumoniile primare care apar la persoane sănătoase anterior, în afara spitalului.

Patogenia acestor pneumonii este dominată de starea terenului, cu receptivitatea şi reactivitatea generală şi şi locală modificate prin variaţi factori favorizanţi, agenţii infecţioşi avînd doar un rol secundar.

Etiologia, deseori mixtă, cuprinde mai ales bacili gramnegativi, stafilococi şi — în pneumoniile de aspiraţie — anaerobi.

Mărirea receptivităţii organismului-gazdă favorizează exacerbarea patogenităţii bacteriilor saprofite oportuniste din cavităţile nazobucofaringiene şi de pe mîinile şi tegumentele bolnavului şi ale celorlalţi bolnavi sau ale personalului medicosanitar. Caracterele de patogenitate şi sensibilitate la antibiotice ale acestor bacterii sînt cele obişnuite la flora populaţiei normale. Mai frecvent, bacteriile provin din flora „de spital", cu patogenitate potenţială crescută şi cu multirezistenţă la antibiotice şi chiar la unele antiseptice. Flora „de spital", care se găseşte în aer, pe obiectele din cameră, în sifoanele chiuvetelor şi pe unele aparate sau instrumente contaminate, colonizează rapid (la început fără a produce infecţii propriu-zise) cavităţile aeriene şi digestive şi tegumentele bolnavilor spitalizaţi, în raport direct cu gravitatea bolii de fond. Cei mai frecvent întîlniţi sînt bacilii gramnegativi enterali (colibacili, klebsiele, protei), bacilul piocianic, stafilococii şi *Bacteroides*. Mai rar se întîlnesc virusurile şi bacteriile patogene obişnuite (pneumococi, *H. influenzae)*, precum şi saprofiţi rari care nu populează organismele normale, fungi şi paraziţi.

Factorii favorizanţi de producere a pneumoniilor acute secundare sînt variaţi şi numeroşi, coincizînd cu cei ai infecţiilor nozocomiale. Deoarece aceşti factori nu sînt întotdeauna evidenţi, căutarea lor sistematică este de cea mai mare importanţă pentru luarea unor măsuri eficiente de profilaxie, pentru suspectarea complicaţiilor septice pulmonare în formele atipice sau în cele mascate de o boală de fond şi pentru completarea terapiei etiologice cu măsurile nespecifice de tratament.

Cei mai importanţi factori favorizanţi depind de *terenul bolnavului*, de calitatea reactivităţii antiinfecţioase: vîrstele extreme şi, mai ales, prematuritatea, starea de nutriţie şi *imunodeprimările*, fie prin *boli de fond severe* (defecte imunologice congenitale sau cîştigate, bolile cronice respiratorii, cardiace, renale, hepatice, metabolice, hemopatii şi limfoame maligne, intoxicaţii — mai ales alcoolismul ş.a.), fie *iatrogene* (corticoterapia, terapia cu citostatice, alchilante, iradierile etc.). Unele *boli neimunodeprimante* favorizează în mod special instalarea pneumoniilor secundare: septicemiile, infecţiile de origine uterină, tromboflebitele, atelectaziile pulmonare postoperatorii sau posttraumatice, infarctele pulmonare, bronhopatiile cronice obstructive, arsurile întinse etc.

Alţi factori favorizanţi importanţi depind de *terapiile sau explorările a-*

gresive necesare în diferite boli: intubațiile traheale prelungite, traheostomia, bronhoscopia, aspirațiile de secreții traheobronșice, anestezia generală (mai ales prin aspirarea intratraheală de secreții bucofaringiene sau conținut gastric iritant), administrarea de aerosoli, ventilația artificială, intervențiile chirurgicale (cu precădere cele pe abdomenul superior), infecțiile plăgilor. Abuzul de antibiotice, profilactic sau curativ, crește și el în mare măsură riscul de infecții respiratorii.

În sfîrșit, alți factori favorizanți depind de *condițiile de igienă personală și a mediului spitalicesc* și de calitatea măsurilor de antisepsie și asepsie folosite. Aici intră aglomerarea din camerele de bolnavi sau din blocul operator, igiena deficitară a camerei, a obiectelor din cameră (de exemplu, prezența vaselor cu flori), a instalațiilor sanitare, neglijențele în curățirea, dezinfecția și sterilizarea echipamentului medical (umidificatoare de oxigen, nebulizatoare, bronhoscoape, sonde de aspirație a secrețiilor traheale, aparate de ventilație artificială etc.) etc.

Calea de infecție este de obicei *aerogenă*, prin aspirarea florei bucofaringiene, a aerosolilor sau a prafului contaminat sau prin instrumente contaminate. Rareori infecția este *hematogenă:* metastaze septice pulmonare în cursul bacteriemiilor tranzitorii sau al septicemiilor.

Diagnosticul și terapia acestor pneumonii pun probleme mult mai dificile decît în pneumoniile primare, iar gravitatea lor este apreciabil mai mare.

Diagnosticul clinic se lovește de greutățile ridicate de reactivitatea organismului-gazdă, modificată prin boala de fond sau prin terapia intensivă aplicată.

Debutul este mai rar brusc, cu febră, frisoane, dureri toracice, tuse cu expectorație purulentă. În general, începutul este insidios, interferindu-se cu manifestările bolii de fond sau cu cele ale stării postoperatorii. Complicația pulmonară trebuie suspectată în toate cazurile cu factori de risc sau predispozanți, ea fiind evocată de apariția sau de creșterea unei febre preexistente, de agravarea stării generale și a insuficienței respiratorii, de apariția de secreții traheobronșice purulente sau a unui șoc infecțios inexplicabil. Aspectul purulent al sputei lipsește la bolnavii cu leucopenii severe. În pneumoniile necrotice de aspirație, cu participarea frecventă a anaerobilor, sputa poate avea miros putrid.

Semnele stetacustice de condensare lobară sau de focare bronhopneumonice multiple ajută net diagnosticul și trebuie cercetate zilnic la bolnavii cu factori de risc. Ele pot fi însă nerevelatoare, din cauza interferenței frecvente cu prezența secrețiilor traheobronșice insuficient eliminate, a stazei sanguine pulmonare, a edemului pulmonar subacut, a atelectaziei, precum și a imposibilității unui examen clinic corect din cauza stării generale a bolnavului, a intervenției chirurgicale etc.

Explorarea radiologică contribuie cel mai mult la diagnosticul de pneumonie, atelectazie, edem pulmonar de fond, abces, revărsat pleural, pneumotorax etc. Radiografiile făcute la pat, cu bolnavul aflat în decubit, sînt deseori de calitate nesatisfăcătoare și pot omite revărsatele pleurale. Efectuarea de clișee în decubit lateral mărește șansele de depistare a pleureziilor mici de însoțire.

Imaginile radiologice, de obicei focare bronhopneumonice, nu variază mult în raport cu etiologia, dar există unele aspecte sugestive. Astfel, *Klebsiella-Enterobacter* produc — prin aspirație — condensări lobare intense, net delimitate, care par sub tensiune (bombare a scizurilor, împingere a mediastinului) și au tendință rapidă la necroză și abcedare centrală sau multiplă. *Pseudomonas aeruginosa* produce bronhopneumonii de aspirație, cu aspect variat: deseori bilaterale-bazale, nodulare sau/ și interstițiale difuze, cu formare de abcese și empiem. *E. Coli* determină — prin aspirație sau hematogen — focare de bronhopneumonie nodulare bazale, însoțite precoce de empiem. *Bacteroides* determină bronhopneumonii mai discrete ale unui lob, cu empiem precoce. *Serratia marcescens* produce infiltrate lobulare moderate, în lobii superiori sau inferiori, fără necroze și abcese. *Haemophilus influenzae* produce infiltrate lobulare sau lobare, unilaterale, difuz conturate. Stafilococii produc condensări unice sau multiple, unilaterale sau bilaterale, cu evoluție rapidă spre necroză și abcedare, însoțite deseori de formare de bule de emfizem caracteristice (aspect de chisturi sub presiune, care persistă cîteva săptămîni și în convalescență) și de empieme cu tendință la poliinchistare.

Leucograma și V.S.H. nu ajută mult diagnosticul, deseori fiind modificate de boala de fond.

Examenul sputei sau al aspiratului traheal este foarte util în precizarea etiologiei. Prezența de numeroase polinucleare și de bacili gramnegativi sau coci grampozitivi, mai ales fagocitați, în mai multe eșantioane succesive de spută este deseori revelatoare. În leucopeniile severe, în spută polinuclearele lipsesc sau sînt foarte puține.

Cultivarea repetată din spută a unei anumite flore preponderente — sau mai rar unice — este semnificativă. Întotdeauna însă, trebuie să se țină seama de posibila contaminare a sputei cu o floră asemănătoare, dar saprofită sau oportunistă, fără rol etiologic, de origine supralaringiană. Precizarea etiologiei este mult mai greu de făcut în pneumoniile cu floră mixtă.

Cultivarea unor bacterii din lichidul pleural sau hemocultură (preferabil repetată — pe medii aerobe și anaerobe) confirmă etiologia pneumoniei dar nu elimină posibilitatea unei etiologii mixte.

Terapia etiologică trebuie să fie precoce și energică, preferabil bactericidă și parenterală, dată fiind reducerea reactivității generale și locale a organismului-gazdă prin boala de fond. Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologie, deseori stabilită doar prezumtiv pe criterii clinice, radiologice și epidemiologice, uneori pe indicații precise furnizate de hemoculturi și de examenul semnificativ al sputei (tabelul 7. IX.).

În pneumoniile în care nu s-a putut determina etiologia, se începe terapia cu o asociere de 2 antibiotice active pe bacili enterali gramnegativi aerobi *(Klebsiella-Enterobacter, E. coli, Proteus, Serratia marcescens)*, pe *Pseudomonas aeruginosa* și pe *Staphylococcus aureus*, cei mai probabili agenți. Se folosește de obicei asocierea unui aminoglicozid cu o penicilină rezistentă la penicilinază. În cazurile grave, cu necroză și/sau spută fetidă se asociază și unul dintre antibioticele active pe *Bacteroides* (lincomicină, clindamicină, metronida-

Tabelul 7.IX.

Terapia etiologică a pneumoniilor

Agent etiologic	Terapia					Observații
	Medicament	Doză/24 ore		Calea de administrare	Interval (ore)	
		Adult	Copil (U.I.–mg/kilocorp)			
Streptococcus pneumoniae *Streptococcus pyogenes* grupa A, B *Staphylococcus* sp. sensibili la penicilină *Peptococcus* sp. *Peptostreptococcus* sp. *Fusobacterium* sp. *Actinomyces* Necunoscut, bacteriene primare	Penicilină G	1,2—6 mega U.I.	25 000—50 000 (la sugari 50 000—100 000)	intramuscular (intravenos)	6—12	Penicilina G este medicamentul de elecție. Celelalte antibiotice se utilizează doar la persoanele hipersensibilizate la peniciline Există uneori hipersensibilitate încrucișată peniciline-cefalosporine Antibiograma este indispensabilă la stafilococi (sînt sensibili la penicilină cei cu CMI ⩽ 0,1 U.I./ml)
	sau Eritromicină/spiramicină	2—3 g	30—40	peroral	6—12	
	sau Cotrimoxazol	2 g	30	peroral	12	
	sau Lincomicină (clindamicină)	2 (1) g	30 (15)	peroral, intramuscular	6—12	
	sau Cefalotină/cefazolină	3—4 g	60	intramuscular	6—12	
Mycoplasma pneumoniae Necunoscut, nevirale, fără semne stetacustice	Eritromicină	2—3 g	30—40	peroral	6—12	Antibioticoterapia este necesară numai în cazurile mai severe
	sau Tetraciclină	2—3 g	20—30	peroral	6—12	
Necunoscut, bacteriene, secundare	Gentamicină	4—5 mg/kilocorp	4—5	intramuscular, intravenos lent	12	Este necesară monitorizarea funcției renale Adaosul de probenecid (2 g la adult, 10—20 mg/kilocorp/24 ore la copil) sau de penicilină V mărește și prelungește concentrațiile serice de penicilină
	sau Kanamicină	15 mg/kilocorp	15	intramuscular	12	
	asociate cu: Oxacilină/Cloxacilină	6—10 g	60—150	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos, (peroral)	6 (12)	
	sau Meticilină	8—12 g	100—150	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos scurte în soluție salină neutră	6 (12)	
	eventual și cu Metronidaziol	2—4 g	50—60	peroral	6 (12)	

Staphylococcus sp. rezistenţi la penicilină G (CMI > 0,1 U/ml)	Oxacilină/cloxacilină	6—10/6—10 g	60—150/ 60—150	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos, (peroral)	6(12)	Antibiograma este indispensabilă. Rifampicina produce rapid rezistenţă; ea va fi administrată numai în asociere cu aminoglicozide (eventual poate fi asociată şi cu lincosanide, macrolide). Pentru gentamicină este necesară monitorizarea funcţiei renale
	sau Meticilină eventual asociate cu	8—12 g	100—150	intramuscular, intravenos	6 (12)	
	Gentamicină sau în locul lor	4—5 mg/kg	4—5	intramuscular, intravenos lent	12	
	Lincomicină/ clindamicină sau	2—4g/1—2 g	30—60/ 15—25	intramuscular, intravenos (peroral)	6—12	
	Cefalotină/cefazolină sau	8—10 g	60—120	intramuscular, intravenos	6—12	
	Pristinamicină sau	2—4 g	50—100	peroral	6—12	
	Rifampicină	60 mg (10 mg/ kilocorp	15	peroral, pe stomacul gol	12	
Klebsiella-Enterobacter ***E. coli***	Gentamicină sau	4—5 mg/ kilocorp	4—5	intramuscular, intravenos lent	12	Antibiograma este indispensabilă. Este necesară monitorizarea funcţiei renale
	Kanamicină sau	15 mg/kilocorp	15	intramuscular	12	
	Streptomicină sau	1 (2) g	20—30	intramuscular	8—12	
	Cefalotină/cefazolină sau	8—10 g	60—120	intramuscular, intravenos, peroral) peroral	6—12	
	Cotrimoxazol	2 g	30		12	
	Pentru tulpinile sensibile: Ampicilină	2—4 g	100	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenoase scurte în soluţie salină neutră	6—12	
Pseudomonas aeruginosa *Proteus sp.* *Serratia marcescens*	Tobramicină/gentamicină eventual asociate cu	4—5 mg/ kilocorp	4—5	intravenos lent, intramuscular	12	Antibiograma este indispensabilă. Proteii indolnegativi (*P. mirabilis*) sînt uneori sensibili la ampicilină şi [cefalosporine. Colistina nu este activă pentru *Proteus*
	Carbenicilină	20—30 g	300	intravenos, perfuzii intravenoase în soluţii saline/glucozate neutre	4—6	
	În caz de rezistenţă Colistină	2—4 mega U	500 000— 1 000 000 U.I. (la sugari 250 000— 500 000 U.I.)	intramuscular	8—12	

(continuare) *Tabelul 7.XI*

Agent etiologic	Terapia: Medicament	Doză/24 ore: Adult	Doză/24 ore: Copil (U.I.—mg/kilocorp)	Calea de administrare	Interval (ore)	Observaţii
Haemophilus influenzae	Ampicilină sau Cloramfenicol sau Tetraciclină sau Cotrimoxazol	2—4 g 2—3 g 2—3 g 2 g	100 50 20—30 30	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenoase scurte peroral (intramuscular, intravenos) peroral (intravenos) peroral	6—8(12)	Adaosul de probenecid sau penicilina V măreşte şi prelungeşte concentraţiile serice de ampicilină Cloramfenicolul şi tetraciclina se administrează parenteral numai în caz de intoleranţă digestivă
Anaerobi (pneumonii de aspiraţie, necrotice, cu spută putridă) *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium sp.* *Peptococcus sp.* *Peptostreptococcus sp.*	Lincomicină/ clindamicină sau Metronidazol sau Eritromicină sau Cloramfenicol sau Tetraciclină	2—4 g/ 1—2 g 2—4 g 2—3 g 2—3 g 2—3 g	30—60/ 15—25 50—60 30—40 50 20—30	intramuscular, intravenos (peroral) peroral peroral peroral (intramuscular, intravenos) peroral	6—8(12)	*Bacteroides melaninogenicus* şi ceilalţi anaerobi sînt deseori foarte sensibili la penicilină G
Coxiella burneti	Tetraciclină sau Cloramfenicol	2—3 g 2—3 g	20—30 50	peroral peroral (intramuscular, intravenos)	6—8 (12)	
(Clamidii ornitoză)	Tetraciclină sau Eritromicină	2—3 g 2—3 g	20—30 30—40	peroral peroral	6—8 (12)	Tratamentul va dura cel puţin 14 zile
Pneumocystis carinii	Pentamidin isetionat sau Cotrimoxazol sau Pirimetamină asociată cu Sulfadiazină	4 mg/kilocorp 4 g 25—75 mg 4—6 g	4 100—120 1 100	intramuscular peroral peroral peroral	24 12 12 12	Tratamentul va dura circa 14 zile Pentru pentamidină *(Lomidine)* este necesară monitorizarea funcţiei renale şi asocierea cu acid folic (accidente hematologice)

zol, cloramfenicol, tetraciclină sau eritromicină).

În nici un caz însă nu se poate spera la o acoperire a tuturor etiologiilor posibile printr-o asociere foarte largă de antibiotice, această atitudine crescînd totodată riscurile antibioticoterapiei.

Calea de administrare a antibioticelor va fi parenterală, preferabil intravenos, pentru realizarea unor concentraţii eficiente, controlabile, cu evitarea formării de noduli şi necroze musculare care scad foarte mult resorbţia medicamentelor.

Terapia antibacteriană va fi continuată energic, dar va fi adaptată suplu şi continuu la evoluţia clinică şi radiologică şi la eventualele suprainfecţii sau la alte complicaţii apărute. Controlul eficienţei se face de obicei clinic şi radiologic. Este foarte necesar şi controlul eventualelor efecte adverse prin urmărirea următorilor parametri: diureza, acuitatea auditivă, examenul sumar de urină, creatinina sanguină sau coeficientul de epuraţie a creatininei sau — de preferat — concentraţia sanguină de antibiotic, toate mai ales în cazul folosirii gentamicinei sau kanamicinei.

În cazul empiemelor se va goli puroiul şi se va aplica local antibioticul de elecţie, existînd avantajul cunoaşterii precise a agentului izolat din lichidul pleural. Dacă, în 2-3 zile, empiemul nu evoluează favorabil, se aplică neîntîrziat drenajul pleural chirurgical.

Este foarte important a se adăuga la terapia etiologică întregul arsenal *nespecific* de combatere a condiţiilor locale şi generale favorizante ale infecţiei locale sau/şi sistemice.

Pe primul plan stau *metodele de prevenire şi combatere a stazei bronşice şi a atelectaziilor consecutive.* Se aplică sistematic şi perseverent — de mai multe ori pe zi — întoarcerea bolnavului pe toate părţile, percuţii puternice ale toracelui cu podul palmei, exerciţii de respiraţie profundă (eventual suflatul într-un balon de cauciuc sau într-o sticlă goală, printr-un tub), exerciţii de tuse, aspiraţii faringiene, traheale şi, la nevoie, dezobstrucţie prin bronhoscopie. Hidratarea suficientă generală şi locală (vapori răciţi sau aerosoli de apă) menţine cel mai eficient fluiditatea secreţiilor bronşice. Se folosesc şi secretolitice (*Bisolvon*, *Mucosolvin*). La nevoie, preferabil sub controlul gazelor din sînge, se aplică intermitent oxigen (nu mai concentrat de 40%), prin sondă nazală sau cort mic (care cuprinde doar capul şi gîtul) sau chiar ventilaţie mecanică.

Micile îngrijiri au o importanţă deosebită în scăderea riscului infecţiilor secundare. Igienizarea cavităţilor bucale, nazale, genitale şi a tegumentelor, evitarea escarelor, asigurarea tranzitului digestiv (aspiraţie gastrică, clisme etc.) şi a golirii vezicii urinare, hidratarea şi aportul caloric şi proteinic suficient, contribuie toate în mod apreciabil — alături de igienizarea traheobronşică amintită — la obţinerea de rezultate superioare în cazurile grave.

Paralel, se acţionează asupra bolii de fond şi se corectează dezechilibrele survenite: acidobazice, electrolitice, insuficienţa circulatorie şi renală, hipoproteinemia, anemia, leucopenia. Vindecarea bolnavului depinde, în ultimă instanţă, de posibilitatea influenţării favorabile a acestor componente importante de fond şi supraadăugate.

Unele terapii medicamentoase devenite, eronat uneori, aproape tra-

dițiunale se bucură de o reputație nemeritată, eficiența lor fiind cel puțin nedemonstrată, dacă nu nulă. Așa este vitaminoterapia parenterală în doze mari (uneori sînt necesare doar doze mici peroral, de supleare a deficitului prelungit de aport alimentar) și gamaglobulinele — intramuscular sau intravenos *(Gamavenin)*, utile cert doar în hipogamaglobulinemii și în deficitele imunologice umorale. Abuzul de aceste droguri are dezavantaje manifeste: scoaterea mai rapidă din uz a venelor, posibile accidente adverse și aspecte economice negative. Imunoglobulinele din *Gamavenin* nu au acțiune antibacteriană și au un timp de înjumătățire de numai cca 2 zile.

Profilaxia pneumoniilor secundare se face nespecific prin combaterea rațională a factorilor favorizanți amintiți. Mai există încercări încurajatoare de *profilaxie specifică* a infecțiilor cu bacili gramnegativi prin vaccinuri care conțin un antigen comun, ce conferă o protecție utilă bronhiilor, în prezența unor factori importanți de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Anaerobes in pleuropulmonary infections, Lancet, 1976, *1*, 289.

Bandt P. D., Blank N., Castellino R. A. — Needle diagnosis of pneumonitis, Value in high-risk patients, J. Amer. med. Ass., 1972, *220*, 1 578.

Bartlett J. G. — Treatment of postoperative pulmonary infections, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 355.

Bruckner S., Căruntu F. — Tratamentul infecțiilor cu bacili gramnegativi potențial patogeni, raport la „A III-a conferință națională de patologie infecțioasă", 27—28. IX. 1973, București, în volum, p. 165.

Cameron J. L., Zuidema G. D. — Aspiration pneumonia. Magnitude and frequency of the problem, J. Amer. Med. Ass., 1972, *219*, 1 194.

Căruntu F. — Aspecte actuale în problema infecțiilor intraspitalicești, Viața med. (Buc), 1972, *19*, 923.

McHenry M. C. și colab. — Hospital acquired pneumonia, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 565.

Nicholls A. C., Pease P. E., Green I. D. — A study of the agglutinin response in 40 cases of bacterial pneumonia, J. clin. Path., 1975, *28*, 453.

Nicolesco N. — Constatations radiologiques au cours des pneumonies à bacilles de Friedländer (Observations portant sur 62 cas), J. Radiol. Électrol., 1968, *49*, 451.

Perederi S., Cherciu C., Valeriu A., Angelescu M. — Pneumonii cu bacili gramnegativi, comunicare la „A III-a Conferință națională de patologie infecțioasă", 27—28.IX.1973, București, în volum, p. 107.

Pesnel G. și colab. — Staphylococcie pleuro-pulmonaire à staphylocoque doré résistent hétérogène. Rôle du laboratoire de bactériologie médicale, Nouv. Presse méd., 1975, *4*, 2 321.

Philp J. R., Spencer R. C. — Secondary respiratory infection in hospital patients: effect of antimicrobial agents and environment, Brit. med. J., 1974, *2*, 359.

Tally F. I., Sutter V. L., Finegold S. M. — Treatment of anaerobic infections with metronidazole, Antimicrob. Agents & Chemother., 1975, *7*, 672.

7.25.3. PNEUMONIILE CU EVOLUȚIE PRELUNGITĂ

Unele pneumonii particulare au o evoluție prelungită pe mai multe săptămîni sau luni, punînd deseori probleme dificile de diagnostic și terapie. Din acest grup trebuie separate condensările pulmonare cu etiopatogenie *neinfecțioasă:* alergice, medicamentoase, toxice, granulomatoase, proliferative, cele din grupul bolilor de țesut conjunctiv (vezi tabelul 7.V.) care au de multe ori o evoluție lent progresivă, cu menținerea îndelungată a unei stări generale relativ bune, cu simptome și semne pulmo-

nare clinice reduse sau absente, diagnosticul determinării pulmonare fiind posibil doar radiologic. Anamneza, examenul clinic complet, examenul radiologic repetat care evidenţiază uneori remisiuni, recidive, apariţia de noi determinări, bronhoscopia şi examenele de laborator (examene histologice, imunologice, hematologice etc.) permit încadrarea exactă a bolii.

Pneumoniile prelungite de origine *infecţioasă* sînt de obicei continuu progresive, duc mai repede la alterarea stării generale, şi deseori la moarte, dacă nu sînt diagnosticate etiologic şi tratate la timp. Etiologia lor este variată: virusuri (pneumonia cu celule gigante), bacterii (tuberculoza, infecţiile cu micobacterii atipice, actinomicoza), fungi (histoplasmoza, aspergiloza, candidoza pulmonară), paraziţi (*Pneumocystis carinii*, paragonimiaza ş.a.). Cu excepţia tuberculozei, incidenţa acestor pneumonii este foarte scăzută, fapt care limitează mult atenţia acordată şi experienţa profesională individuală, dar nu — bineînţeles — şi gravitatea lor.

7.25.3.1. TUBERCULOZA PULMONARĂ

Deşi cu o incidenţă în continuă scădere, tuberculoza pulmonară — principala manifestare a infecţiei produsă de *Mycobacterium tuberculosis* — este încă cea mai frecventă pneumonie cu evoluţie prelungită. Creşterea nivelului social-economic, profilaxia specifică cu B.C.G., depistarea precoce sistematică, antibiotico-profilaxia şi terapia precoce, actualmente foarte eficientă, au dus la schimbarea radicală a multor probleme de epidemiologie, diagnostic şi tratament. Aceasta nu scade deloc importanţa problemei, ci creează posibilităţi superioare de abordare a programului tuberculozei.

Astfel, se înregistrează o rărire apreciabilă a formelor clasice terţiare (postprimare) fibrocazeoase şi cavitare cronice, caracteristice ftiziologiei în trecut, uşor de diagnosticat, dar greu de tratat şi cu potenţial epidemiogen ridicat.

Cele mai frecvente cazuri sînt depistate acum în faza pulmonară primară sau în faza de infecţie latentă, evidenţiată prin virajul intradermoreacţiei cu P.P.D. Mai rar se întîlnesc tuberculoze secundare (miliaria tuberculoasă comună sau areactivă), însoţite sau exprimate uneori şi/sau prin metastaze în alte organe (sfera urogenitală, peritoneu, meninge, oase, articulaţii, ganglioni etc.), forme care pun probleme mai dificile de diagnostic şi sînt depistate deseori nu de ftiziologi, ci de medici de alte specialităţi.

Infecţia este produsă de obicei de varianta *hominis* şi doar rareori de cea *bovis* sau *avium*.

Tuberculoza este o boală proteiformă cu numeroase forme de manifestare pulmonară şi extrapulmonară. Ea se desfăşoară foarte variat. Primoinfecţia subclinică, deseori autovindecabilă, poate evolua spre focare latente, vreme îndelungată sau definitiv, sau spre forme supraacute, acute, subacute sau cronice, cu localizări în diverse organe sau cu generalizare. Aceste caractere trebuie avute în vedere în orice suspiciune de infecţie tuberculoasă, pentru a putea desfăşura raţional tot complexul de metode nespecifice şi mai ales specifice de diagnostic, în vederea stabilirii localizării, gradului de activitate şi pronosticului apropiat şi îndepărtat.

Dată fiind complexitatea problemei, nu se poate trasa o metodologie univocă de comportament, valabilă pentru toate posibilitățile, ci trebuie cunoscute — pe de o parte — regulile generale actuale de diagnostic, terapie și profilaxie, iar — pe de altă parte — modul lor de adaptare la fiecare caz particular, cît mai bine definit.

Odată cu regresul tuberculozei, capătă o importanță crescîndă — deocamdată încă redusă — *infecțiile produse de micobacterii atipice*, greu de diferențiat clinic și radiologic de tuberculoza comună, dar cu particularități de diagnostic etiologic și terapie. Aceste micobacterii, deseori saprofite, se găsesc în sol, apă și la diverse animale și la om la care produc infecții pulmonare, ganglionare sau cutanate. Forma pulmonară cea mai frecventă este produsă de *M. Kansasii* (grupa I, în clasificarea lui Runyon) și *M. Avium* (grupa a III-a), uneori asociate cu *M. tuberculosis* sau cu *M. bovis*. Infecția este produsă prin praf contaminat și afectează mai ales persoane din mediul urban de peste 50 ani, practic niciodată copiii. Sînt expuse mai ales persoanele cu pneumopatii cronice (de exemplu, pneumoconioză). Contagiozitatea interumană este mică. Boala evoluează relativ benign, rareori diseminat.

Diagnosticul de tuberculoză pulmonară este deseori sugerat de unele manifestări clinice, mai ales cînd acestea apar într-un context epidemiologic și anamnestic evocator: contacte cu bolnavi de tuberculoză pulmonară sau cu manifestări anterioare compatibile cu această infecție (pleurezii, sterilitate inexplicabilă, adenopatii, viraje ale IDR cu P.P.D. etc.).

Manifestările inițiale sînt de obicei necaracteristice: subfebră prelungită sau intermitentă (așa-numitele „gripe" repetate), transpirații, scăderea apetitului și a greutății corporale, astenie, alterarea lent progresivă a stării generale. La acestea se alătură, pe parcurs, manifestări respiratorii discrete, tuse iritativă („bronșită" cronică sau recidivantă), apoi expectorație mucoasă, mucopurulentă sau hemoptoică, raluri umede localizate. Boala poate fi multă vreme neglijată sau confundată cu alte boli respiratorii infecțioase sau neinfecțioase.

Tuberculoza pulmonară miliară începe la fel, dar agravarea este mai rapidă, boala luînd un aspect sistemic sever, cu febră mare, insuficiență respiratorie progresivă, splenomegalie, hepatomegalie moderată și se însoțește — uneori repede — de localizări diverse, cea mai caracteristică fiind meningita.

La bătrîni și persoane imunodeprimate prin diferite boli de fond sau terapii agresive, tuberculoza miliară evoluează sub forma sa *areactivă* (anergică, „criptică", septicemia tuberculoasă foarte acută sau foarte gravă), care nu sugerează o boală respiratorie. Leziunile histologice sînt aici necrotice, fără sau doar cu o redusă reacție celulară, putînd lipsi aspectul gigantofolicular caracteristic din ficat, splină, ganglioni abdominali, măduvă osoasă. Rar se depistează granulații miliare în plămîni și pe coroidă. Determinările meningiene lipsesc aproape constant. În leziuni se găsesc foarte mulți *M. tuberculosis*. Boala este de obicei expresia unei primoinfecții fulgerătoare, mai rar a reactivării unui focar vechi. Aspectul clinic este de febră inexplicabilă, uneori mică sau intermitentă, alteori mare, septicemică, cu evoluție rapidă spre moarte. Boala rămîne deseori nediagnosticată în cursul vieții, fiind depistată doar prin examene histologice atente.

Examenele radiologice pulmonare ocupă locul prim în depistarea determinărilor pulmonare, dar ele — nefiind patognomonice — nu constituie decît etapa care trebuie să declanşeze aplicarea investigaţiilor bacteriologice de confirmare a etiologiei tuberculoase. Limitele examenului radiologic constau în faptul că nu există aspecte absolut patognomonice pentru tuberculoză, imagini asemănătoare putînd fi determinate de numeroase alte cauze infecţioase sau neinfecţioase (de exemplu, aspectul miliar recunoaşte peste 100 etiologii diverse!). Apoi, determinările pulmonare pot fi foarte discrete, necaracteristice, instalate tardiv (în suspiciunea de miliaria, examenele trebuie repetate la intervale de 5—6 zile) sau pot lipsi cu totul (tuberculoza miliară areactivă).

Foarte sugestive pentru tuberculoză sînt aspectele: complex primar (infiltrat însoţit de adenopatie), infiltrat apical sau subclavicular persistent, progresiv şi cu tendinţă la excavare, aspect miliar mai accentuat în lobii superiori, adenopatie hilară sau mediastinală, lobită, leziuni cronice fibrocazeoase, cavitare, calcifiate, fibroze vechi în focar, participare pleurală actuală sau sechelară ş.a. O mare semnificaţie are dinamica — lent sau rapid progresivă — a acestor leziuni la examene succesive, fapt care le distinge de multe alte etiologii.

Bronhoscopia ajută mult diagnosticul de tuberculoză bronşică prin aspectul macroscopic şi, mai ales, prin procurarea de material (aspirat, cu sau fără periaj, puncţie ganglionară, biopsie) pentru examenele citologice, histologice şi bacteriologice.

Alte examene clinice şi paraclinice de specialitate depistează determinări organice care pot fi puse în relaţie etiopatogenică cu boala pulmonară actuală. Astfel sînt explorările urogenitale şi mai ales examenul fundului de ochi, util în diagnosticul tuberculozei hematogene, dar şi în alte forme, atunci cînd evidenţiază tuberculi coroidieni. Aceştia se prezintă sub forma cîtorva noduli mici alb-cenuşii, care apar pe o arie de cca 2 diametre în jurul papilei, mai frecvent pe partea temporală, cu margini neregulate, uneori cu mici hemoragii în jur, arterele trecînd pe deasupra lor. Oftalmoscopia trebuie făcută cu perseverenţă în toate cazurile suspecte de tuberculoză. Laparoscopia este utilă în diagnosticul tuberculozei miliare, mai ales al celei areactive cu pancitopenie, permiţînd evidenţierea granulaţiilor alb-gălbui caracteristice pe suprafaţa ficatului şi totodată efectuarea biopsiei hepatice ţintite.

Examenele nespecifice de laborator au, de cele mai multe ori, o valoare redusă. Leucograma şi V.S.H. sînt modificate nesemnificativ. Excepţie fac unele cazuri de tuberculoză miliară, mai ales areactivă, în care se pot găsi anomalii hematologice importante (pancitopenie, reacţie leucemoidă, monocitoză, sindroame mieloeritroblastice), anomalii care pot sugera la un bolnav febril şi posibilitatea unei tuberculoze hematogene. Examenul sumar de urină poate orienta spre o eventuală tuberculoză renală (albuminurie, piurie fără bacterii comune, hematurie).

Intradermoreacţia cu P.P.D. are valoarea maximă diagnostică atunci cînd este surprins virajul recent (infiltraţie cu diametrul transversal mai mare de 6 mm). Ea este principala metodă de depistare a primoinfecţiei subclinice, mai ales la nevacci-

nați cu B.C.G. În celelalte cazuri, IDR poate pleda numai pentru evolutivitatea unei leziuni, în cazul unei reacții intense, hiperergice (indurație cu diametrul mai mare de 10 mm, pe fond hiperemic), citită la 2—7 zile.

O importanță mai mare are *IDR cu antigene (senzitive) preparate din micobacteriile atipice*. Ea trebuie aplicată în formele pulmonare suspectate de această etiologie: evoluție nesatisfăcătoare cu chimioterapia obișnuită antituberculoasă, caractere culturale particulare ale agentului izolat, IDR la P.P.D. negativă.

Investigațiile bacteriologice trebuie să confirme etiologia micobacteriană. Nu va fi precupețit nici un efort în această direcție, date fiind consecințele foarte importante terapeutice și profilactice. Ele oferă singura posibilitate de diagnostic în tuberculozele bronșice lipsite de condensări pulmonare.

Bacterioscopia pe frotiuri colorate Ziehl-Neelsen se face întîi pe produsul nativ: spută, aspirat bronșic simplu sau după periaj, aspirat gastric, lichid pleural, puroi din diverse supurații cutanate sau otice, urină, fragment hepatic scos prin puncție biopsie, lichid cefalorahidian etc. În cazurile negative se folosesc *metode de omogenizare* (cu acetilcisteină, hidroxid de sodiu, *Zephiran*, laurilsulfat de sodiu) și *concentrare* (centrifugare, flotație). Bacterioscopia este ușor de făcut și furnizează rapid rezultate cantitative care pot ghida imediat terapia și permit controlul eficienței și aprecierea duratei necesare a izolării bolnavului. Ea nu poate însă diferenția *M. tuberculosis* de micobacteriile atipice patogene și de cele saprofite care pot fi găsite în unele produse. Bacterioscopia fluorescentă este mai economică și are un randament superior. În toate cazurile, examinarea frotiurilor trebuie făcută timp de cca 20 min., bacilii putînd fi deseori foarte rari.

Culturile repetate trebuie să completeze întotdeauna bacterioscopia. Ele se fac din sputa proaspăt recoltată dimineața, lichidul de spălătură gastrică sau alte produse oligobacteriene: din sînge menstrual, din măduva osoasă (în miliarie), din urină, puroi etc. Culturile se fac în general pe medii — ca Löwenstein-Jensen sau Petroff modificat — care dau rezultate în 2—4 săptămîni. Efectuate pe culturi celulare, culturile se pare că pot să dea rezultate în cîteva zile. *Inocularea la cobai* este indicată doar pentru produsele de foarte mare importanță și pentru cele masiv contaminate cu alte bacterii. Animalele trebuie să fie anterior sănătoase. Rezultatele se obțin în 6—8 săptămîni.

Cultivarea permite diferențierea micobacteriilor atipice (cresc mai repede, la 25°C, uneori și pe medii uzuale, sînt cromogene, au structură antigenică specifică) și — mai ales — efectuarea antibiogramei care este obligatorie în recidive.

Serologia nu s-a dovedit utilă (reacția Middlebrook-Duhos ș.a.). Recent s-au înregistrat rezultate încurajatoare prin cercetarea imunofluorescentă a anticorpilor.

Examenul histologic al biopsiilor bronșice, medulare, renale, uterine și mai ales hepatice (în miliaria tuberculoasă, mai cu seamă în forma areactivă) completează foarte util mijloacele de diagnostic.

Terapia tuberculozei dispune azi de numeroase chimioterapice, tuberculostatice și tuberculicide, care au schimbat radical și chiar au înlocuit multe dintre atitudinile clasice: tratamentele nespecifice prelungite cu repaus strict la pat, hiperalimentația,

vitaminoterapia, spitalizarea şi concediile medicale de luni/ani, colapsoterapia pulmonară medicală sau chirurgicală, terapia locală a cavernelor, ablaţia chirurgicală. Practic, această boală nu mai face parte actualmente din grupul celor cronice.

Tratamentul antibacterian duce la o scădere mare a populaţiei bacteriene, permiţînd macrofagelor să lichideze majoritatea bacteriilor restante, un număr mic rămînînd totuşi timp nelimitat intracelular, în stare de latenţă. Obiectivele terapiei sînt: în primoinfecţiile recente şi tuberculozele minime — suprimarea riscului statistic de reactivare, iar în cele evolutive — vindecarea. Principalul ghid în conducerea tratamentului sînt criteriile bacteriologice.

Planul terapeutic trebuie făcut de specialişti, individualizat în funcţie de: forma clinică, particularităţile anatomopatologice, masa microbiană şi sensibilitatea ei la chimioterapice, vîrsta, starea generală şi cea a ficatului, rinichiului, măduvei osoase şi altor organe şi aparate, toleranţa la medicamente, posibilităţile de supraveghere a aplicării terapiei şi de control al eficienţei, considerentele epidemiologice ş.a. În formele grave, tratamentul trebuie început imediat, oriunde, preferabil după recoltarea produselor patologice pentru culturi, urmînd să fie continuat în unităţi specializate.

Principiile generale ale chimioterapiei antituberculoase sînt: evaluarea iniţială a bolnavului, a bolii şi infecţiei, preferarea drogurilor bactericide, folosirea asocierilor de 2—3 antibiotice pentru limitarea neajunsurilor rezistenţei, administrarea în doză unică pentru obţinerea de concentraţii mari în focar timp de 6—8 ore, administrarea zilnică pe o perioadă de 1—2 luni, apoi intermitent — de 2 ori pe săptămînă — pînă la 12—16 luni, supravegherea continuă a eficienţei şi a eventualelor efecte adverse şi corectarea schemelor în funcţie de acestea.

Fiecare tulpină de *M. tuberculosis* este compusă dintr-un mozaic de indivizi, cu sensibilitate variată la chimioterapice, printre care şi o proporţie mică, relativ stabilă, de mutante rezistente. Asocierea de 2—3 chimioterapice administrate corect asigură aproape complet vindecarea cazurilor recente, fără recăderi. Principala cauză de eşec este neglijenţa bolnavului în ceea ce priveşte urmarea tratamentului, fapt care duce la o rezistenţă secundară, prin trierea mutantelor rezistente care sînt într-un număr absolut cu atît mai mare cu cît populaţia microbiană este mai bogată. Eşecul terapiei se datoreşte rareori altor cauze ca: rezistenţă primară, concentraţii insuficiente de chimioterapice (posologie prea redusă, metabolizare exagerată a drogului, cum se produce la acetilatorii rapizi de HIN), întrerupere a terapiei din cauza efectelor adverse etc.

Plan terapeutic general. În infecţiile primare, alegerea iniţială a chimioterapicelor se face după una din schemele obişnuite, iar în recăderi se folosesc aceleaşi scheme sau altele, în funcţie de ultima antibiogramă. Nu este posibilă o standardizare a schemelor, dar cele generale mai larg folosite sînt cele indicate mai departe*. Se preferă întotdeauna chimioterapicele majore (sînt bactericide, mutantele rezistente sînt puţine, efectele adverse rare). Cele de rezervă se folosesc doar ca releu, în continuarea celor majore şi în caz de efecte toxice sau de rezistenţă (tabelul 7.X.).

---

* Consultaţi Ordinul Ministrului Sănătăţii Nr. 31 din 22. I. 1977 — Buletinul Ministerului Sănătăţii nr. 2, pag. 1

Chimioterapice majore și de rezervă

	Chimioterapice	Proporția de mutante rezistente	Acțiune		Acțiune pe micobacterii atipice	Posologie		
						Adulți		Copii zilnic (mg/kilocorp)
			Bactericidă	Bacteriostatică		zilnic (mg/kilocorp)	intermitent (mg/kilocorp)	
Majore	Rifampicină (*Sinerdol*)	10^{-8}	+	(+)	+	8—10	10—15 (20—30)	10—15
	Izoniazidă	10^{-5}—10^{-7}	+	(+)	— (de obicei)	5	10—15	5—10
	Etambutol	10^{-5}—10^{-7}	(+)	+	+ (de obicei)	25 (60 de zile) apoi 15	50 (100)	15—25
	Streptomicină	10^{-6}	(+)	+	— (deseori)	15	15—20	20—40
De rezervă	PAS	10^{-4}—10^{-5}	—	+	+/—	200—300		200—300
	Etionamidă	10^{-5}—10^{-6}	(+)	+	+/—	10—15	15	15—40
	Pirazinamidă	10^{-2}	(+?)	+	— (deseori)	30—(50)	50 (90)	30—40
	Cicloserină (*Tebemicin*)	10^{-2}	(+)	+	+/—	12—15		20
	Tiocarlid		—	+	+/—	100		100

Tabelul 7.X.

(de releu) folosite în tuberculoză

Nr. prizelor pe: 24 ore	Nr. prizelor pe: săptămînă (terapie discontinuă)	Durata terapiei continue (luni)	Efecte adverse: Alergice, cutanate	Gastro-intestinale	Hepatice	Renale	Neurologice	Supraveghere	Observații
1	2	2-3 (6)		±	+	(+!)		Icter Transaminaze Diureză	Accidente uneori grave cu doze mari și mai ales cu tratamente intermitente, sau la reluarea lor
1	2	12—24	±	±	+		+ polinevrite (convulsii)	Examen neurologic Icter Transaminaze	Asocierea de piridoxină 40—125 mg la fiecare priză scade efectele toxice
1	2 (1)	6—12					+ nevrită optică	Cîmp vizual, perceperea culorilor Fund de ochi Probe acustico-vestibulare	Nevrita optică este reversibilă dacă terapia este suspendată precoce Doza maximă se aplică în priză unică săptămînală
1	2	2-3 (4)				(±)	+ nervul acustico-vestibular	Probe acustico-vestibulare	
per os: 2—3 i.v.:1		4—6	+	+	(±)	(±)	+	Vărsături	Toleranță slabă *per os* Iritant intravenos, în tratament prelungit
1 (2-3)	2	6—12		+	(+)		+	Icter Transaminaze	Primele 10 zile, doza zilnică este 1/2 din cea uzuală. Pentru supozitoare doza este cu 50% mai mare
1	2 (1)	6—12	(±)	(±)	+			Icter Transaminaze	Doza maximă se aplică în priză unică săptămînală
2—3		6	(±)	(±)			+	Examen neuropsihic, EEG	
1				(±)					

Terapia inițială trebuie să fie intens bactericidă. Ea se face cu 2, sau mai bine cu 3 chimioterapice asociate, administrate zilnic, evitîndu-se asocierea de droguri asemănătoare chimic sau cu toxicitate asemănătoare, cum sînt cele din grupul streptomicină — capreomicină — kanamicină — viomicină, grupul etionamidă — protionamidă sau grupul tiocarlid-tioacetazonă. Terapia inițială, independentă de localizarea sau gravitatea infecției, durează 2—4 luni. În cursul ei se fac repetate controale (la 2—4 săptămîni) ale efectelor adverse (examen clinic general și neurologic, oftalmologic, transaminaze, hemogramă, examen de urină). Bolnavul este spitalizat doar cîteva săptămîni sau pînă la negativarea sputei care se produce în 90—95% cazuri în primele 1—3 luni de tratament.

Asocierile cele mai folosite sînt: izoniazidă + rifampicină + etambutol (sau etionamidă), izoniazidă + etambutol + streptomicină, rifampicină + + etambutol + etionamidă. Fiecare priză de izoniazidă se asociază cu piridoxină (40 mg) pentru scăderea efectelor toxice. PAS-ul se administrează în 2 prize/24 ore *per os* sau într-o perfuzie intravenoasă.

Urmează *faza de întreținere* (stabilizare), în care se folosește o asociere de 2 chimioterapice (renunțîndu-se la etambutol sau la rifampicină, cea mai activă, dar și cu multe efecte adverse), în administrare intermitentă (de 2 ori pe săptămînă), metodă preferabilă în această fază, cu rezultate similare administrării continue. În această perioadă, controlul de laborator al efectelor adverse se face mai rar (la 4—6 săptămîni). Eficiența terapiei se verifică prin frotiuri și culturi efectuate la 4 și 6 luni și apoi la fiecare 3 luni, pînă la cel puțin 6 luni după întreruperea terapiei. Uneori se mai găsesc 1—2 colonii timp de 2—3 luni chiar la bolnavii care au răspuns satisfăcător. Această fază durează încă 2—12 luni, în funcție de forma anatomoclinică, densitatea microbiană, răspunsul clinicoradiologic și de laborator. Tratamentele scurte — de 6 (12) luni — cu asociere de 3 chimioterapice, incluzînd izoniazidă și rifampicină administrate zilnic, dau de obicei rezultate comparabile cu cele mai lungi. Cele mai multe recăderi apar în primele 12 luni de la suprimarea tratamentului și sînt produse aproape întotdeauna de bacterii sensibile.

Asocierile duble, mai frecvent folosite în faza de stabilizare sînt: izoniazidă asociată cu etambutol, rifampicină, etionamidă, pirazinamidă, streptomicină sau PAS.

Uneori urmează și o *fază finală*, cu un singur antibiotic, pînă la un total de 18—24 luni.

Schemele terapeutice ale diferitelor forme clinice de tuberculoză pulmonară variază ca durată și intensitate.

Tuberculoza pulmonară comună, evolutivă clinic, radiologic și bacteriologic, prezintă o populație microbiană bogată, de cel puțin 10^8—10^9 bacterii într-un infiltrat mai mare de 1 cm², mai ales dacă este și excavat. Boala se declară și se izolează pînă la negativarea sputei. Fazele terapiei sînt conduse pe criterii bacteriologice.

În faza inițială, denumită și „a antibiogramei“, terapia trebuie să fie intens bactericidă, cu o asociere de 3 antibiotice bactericide, administrate cu o oră înaintea micului dejun, pe timp de cca 8 săptămîni cînd obținerea antibiogramei permite

eventuala corectare a schemei iniţiale (de obicei izoniazidă+rifampicină+etambutol).

Faza următoare, „a negativării" (obţinută în prima fază) cuprinde doar 2 antibiotice, renunţîndu-se la etambutol sau la rifampicină. Lunar, se întrerupe tratamentul 48 de ore şi, în dimineaţa următoare, se prelevează spută sau suc gastric, efectuîndu-se 2 culturi. La culturile pozitive se face şi antibiogramă. Incapacitatea de lucru a bolnavului durează pînă la sterilizarea culturilor, realizabilă în cca 90% din cazuri în 1—3 luni, perioadă în care bolnavul este internat.

Faza „sterilizării" se extinde pînă la 12—18 (24) luni şi se face cu un singur chimioterapic (izoniazidă). Se continuă efectuarea a cîte 2 culturi pe lună, pînă ce se obţin 4 culturi negative. În recidive, se reia tratamentul ca la început cu schema adaptată după antibiogramă.

Tuberculoza pulmonară minimă este caracterizată prin prezenţa unor calcifieri sau noduli apicali descoperiţi radiologic, fapt care denotă depăşirea barierii ganglionare de către infecţie şi nu o cicatrizare. Aceasta comportă un risc de tuberculoză evolutivă ulterioară în cca 10% din cazuri. Riscul este aici de cel puţin 80 de ori mai mare decît la persoanele cu IDR pozitivă la P.P.D., dar care sînt normale radiologic. În aceste leziuni bacilii sînt puţini, cu risc mic de mutante rezistente. Se administrează izoniazidă (5 mg/kilocorp/24 de ore la adulţi, 10—15 mg/kilocorp/24 de ore la copii), pe timp de 12—14 luni, eventual asociind încă un chimioterapic în primele 6—8 luni.

Primoinfecţia tuberculoasă apare de obicei la copii şi tineri înainte de 25 de ani. Ea se depistează prin surprinderea unui viraj tuberculinic recent sau găsirea unei IDR pozitive la P.P.D. la un tînăr. Examenul radiologic este foarte frecvent negativ. Această infecţie comportă un risc mare de diseminare, cu dezvoltarea unei tuberculoze postprimare pulmonare sau extrapulmonare, necontrolabilă de către reactivitatea organismului. De aceea se impune o profilaxie a riscurilor printr-o chimioterapie precoce, făcută după o schemă similară cu cea aplicată în tuberculoza pulmonară minimă.

În suspiciunea de **tuberculoză miliară areactivă** la bătrîni sau la imunodeprimaţi se poate face o terapie de probă cu o asociere de 3 sau 2 chimioterapice active numai pe *M. tuberculosis* (nu rifampicină, streptomicină sau cicloserină) care este semnificativă dacă duce la defervescenţă şi la ameliorarea stării generale în 7—14 zile.

În tuberculozele miliare cu stare generală gravă se poate asocia prednison 1—1,5 mg/kilocorp/24 de ore, zilnic, timp de 2—3 zile şi apoi o dată la 2 zile, administrat în doză unică dimineaţa, pe o durată de 2—3 săptămîni. Se grăbeşte astfel defervescenţa, ameliorarea stării generale şi revenirea apetitului. În celelalte cazuri, corticoterapia este contraindicată.

Micobacteriile atipice au o antibiogramă variabilă. Majoritatea (cu excepţia grupei IV) sînt sensibile la rifampicină şi cicloserină, dar deseori sînt rezistente la multe din celelalte chimioterapice antituberculoase.

Terapia chirurgicală are în prezent indicaţii restrînse: ablaţia în manşon

a unei stenoze bronșice cicatriceale sau a unui plămîn distrus prin leziuni bronșice avansate.

Tratamentul etiologic permite actualmente sterilizarea oricărei leziuni, indiferent de întinderea ei, cu sechele funcționale minime. Sechelele radiologice sterilizate nu justifică intervenția chirurgicală decît în cazurile amintite.

Profilaxia nespecifică a tuberculozei se face prin declararea tuturor infecțiilor noi, ancheta epidemiologică și izolarea bolnavilor cu spută cu bacterioscopie pozitivă sau chiar negativă dacă leziunile au depășit vîrfurile sau sînt excavate. Bolnavii care au bacterioscopia negativă dar culturile pozitive pot fi considerați ca necontagioși și tratați ambulatoriu. Microradiofotografierea sistematică a întregii populații este o metodă de utilitate demonstrată, dar destul de costisitoare.

Profilaxia specifică se face prin vaccinarea cu BCG a nou-născuților și a școlarilor cu IDR la P.P.D. negativă. Ea scade incidența îmbolnăvirilor cu cca 80%, dar se observă uneori o creștere a incidenței infecțiilor produse de micobacterii atipice. Chimioprevenția cu izoniazidă se aplică persoanelor neinfectate, dar cu riscuri foarte mari în acest sens: copiilor cu IDR negativ la P.P.D., în focarele de tuberculoză (pe timp de 3 luni, apoi repetarea IDR), bolnavilor de silicoză gradul II și III (2 luni din 3, toată viața). Bolnavilor cu boli imunodeprimante sau sub tratament cu corticosteroizi și care au sechele de tuberculoză cu IDR la P.P.D. negativă li se face profilaxie cu izoniazidă, 300 mg/24 ore, zilnic, timp de 1 an de zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S. — Terapia tuberculozei pulmonare, Ed. medicală, București, 1973.

* * * — Aspects actuels du traitement de la tuberculose. Table ronde, Méd. Hyg., 1975, *33*, 1 781.

* * * — Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimen of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. East african british medical research council. Third report, Lancet, 1974, *2*, 237.

Favez G. — Les bases rationnelles du traitement de la tuberculose, Schweiz. med. Wschr., 1971, *101*, 203.

Favez G. — Le traitement de la tuberculose pulmonaire, pléurale et vertebrale, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1 057.

Graffenried B. — Areaktive Miliartuberkulose und Panzytopenie. Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1 177.

Jentgens H. — Medikamentöse Behandlung der Tuberkulose, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 1 627.

* * * — Miliary tuberculosis: a changing pattern, Lancet, 1970, **1**, 985.

Pinsker K., Koerner S. — Chemotheraphy of tuberculosis, Amer. J. hosp. Pharm., 1976, *33*, 279.

Sors C., Grosset J., Guillet P. — Traitement actuel de la tuberculose, Méd. Prat., 1976, 626, 53.

7.25.3.2. MICOZELE ȘI PSEUDOMICOZELE PULMONARE

Micozele pulmonare — principala expresie a micozelor profunde (sistemice) — sînt boli rare, foarte grave deseori. Ele trebuie diagnosticate etiologic precis, pentru a beneficia de terapia antimicotică care devine din ce în ce mai largă și mai eficientă. Incidența acestor boli este în creștere lentă, datorită lărgirii numărului de bolnavi cu receptivitate crescută la fungii oportuniști (persoane imunodeprimate prin vîrstă, boli cronice de fond sau prin diverse terapii agresive). Creșterea deplasărilor la

mari distanțe face tot mai posibilă apariția unor boli produse de fungi existenți doar în unele zone geografice extraeuropene.

Din cei circa 80 000 de fungi cunoscuți în natură, doar puțini sînt potențial sau constant patogeni pentru om (tabelul 7. IX.).

Unii dintre aceștia din urmă sînt ubicuitari, saprofiți obișnuiți ai mucoaselor și tegumentelor, devenind patogeni doar ocazional (fungi oportuniști). Ei determină *micoze secundare (endogene)*, în cazul slăbirii rezistenței organismului-gazdă. Alții se găsesc doar în mediul exterior, trăind ca saprofiți în sol și pe diverse materii organice, mai ales în zonele geografice cu condiții de căldură și umiditate propice din afara Europei. Pătrunși în organism ca spori, ei devin paraziți și determină fie *micozele primare (exogene) tropicale* — foarte rar întîlnite în Europa sub forma cazurilor importate — *fie micozele primare autohtone.*

Unii fungi au o poziție intermediară, producînd *micoze mixte, exogene și endogene.*

Marea majoritate a acestor agenți sînt *fungi veritabili.* Ei cresc lent pe medii speciale, la temperaturi mai mici de 37° și sînt dimorfi, crescînd în diferite condiții *in vivo* sau *in vitro* fie sub formă unicelulară de levură, fie sub formă de micelii cu spori asexuați. Fungii sînt sensibili numai la chimioterapicele antifungice.

Unele microorganisme, cum sînt *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces*, sînt însă *adevărate bacterii.* Ele se înmulțesc prin diviziune, sînt uneori acidorezistente ca micobacteriile, cresc pe mediile uzuale și nu pe cele speciale pentru fungi, sînt sensibile la fagi și la antibioticele antibacteriene. Au însă și unele caractere de fungi: formează micelii ramificate și produc boli asemănătoare cu micozele. Bolile produse de acești agenți de tranziție seamănă cu micozele, dar au o terapie diferită, ele fiind numite de unii autori *pseudomicoze.*

Infectarea plămînului se produce prin aspirarea sporilor din aer, a fungilor saprofiți din cavitatea orală sau — mai rar — prin diseminare hematogenă. Micozele profunde nu se transmit interuman, apărînd aproape întotdeauna sporadic.

Infecția micotică determină un spectru foarte larg clinic, de la foarte numeroasele infecții subclinice autorezolvabile, trecînd prin formele cutanate sau viscerale localizate, la cele diseminate, fiecare cu evoluție mai frecvent prelungită, cronică, dar — la persoanele foarte imunodeprimate — și cu evoluție acută.

Diagnosticul prezumtiv de micoză pulmonară se pune prin găsirea unor aspecte clinice, epidemiologice și radiologice neîncadrabile — în ansamblul lor — în pneumopatiile de cauză cunoscută comună.

Clinic, nu există manifestări caracteristice pentru micoze, boala putînd simula pneumoniile interstițiale, tuberculoza în toate formele ei, supurațiile pulmonare, determinările pleurale, bronșita spastică, carcinomul bronșic sau chistul hidatic pulmonar. Sugestivă poate fi evoluția prelungită, rareori acută (în cazul septicemiilor cu *Candida albicans* la sugari prematuri) și sputa hemoptoică. În actinomicoză, sputa poate conține „granulații de sulf", pînă la 3 mm diametru, care pot fi însă confundate cu formațiuni similare de altă origine. Pe torace — în dreptul condensării pulmonare — precum și pe alte zone tegumentare în rarele actinomicoze hematogene, pot fi găsiți noduli sau tume-

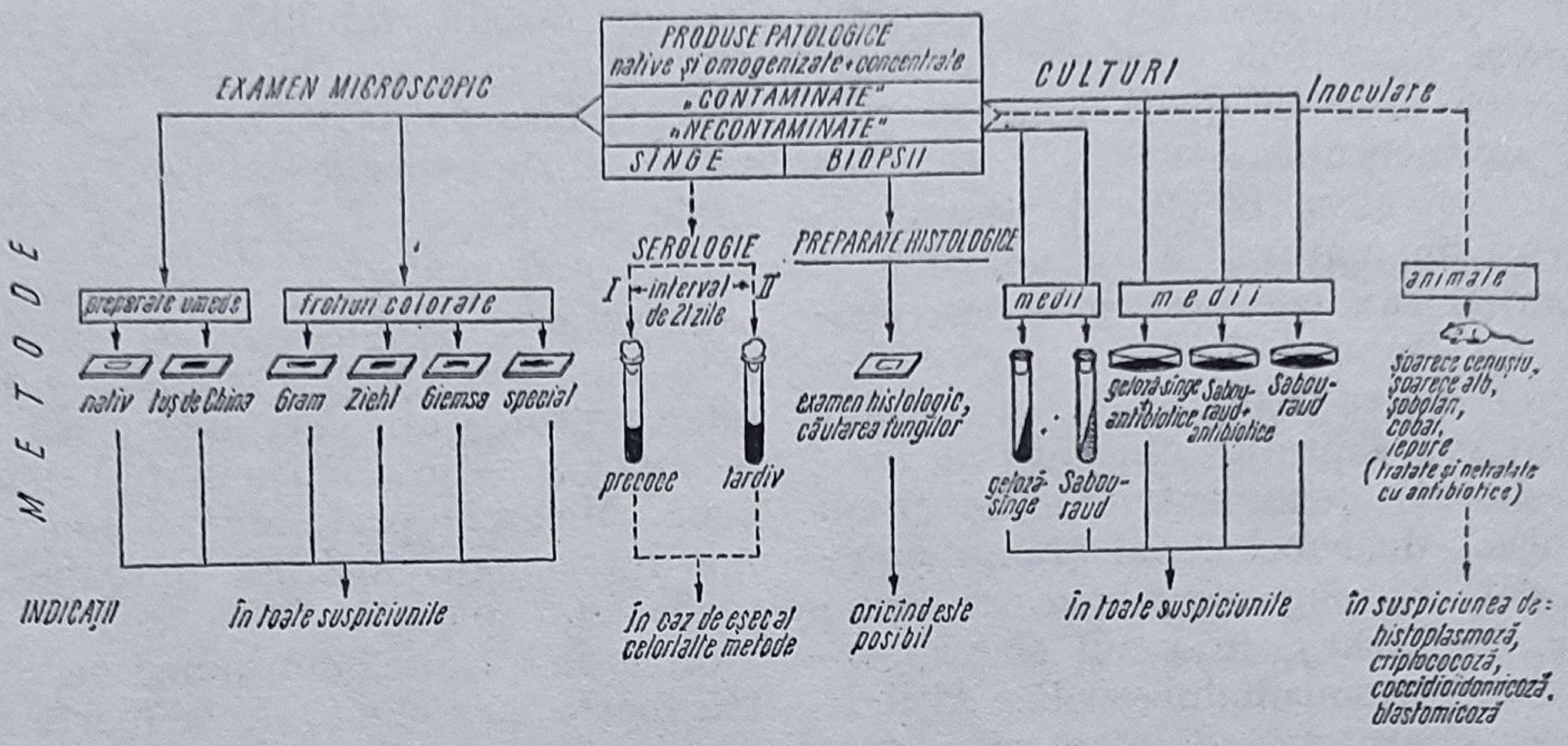


Fig. 7.7. — Diagnosticul de laborator al micozelor și pseudomicozelor pulmonare și sistemice.

Etape: ⟶ obligatorii; – – → facultative.
Produse patologice „contaminate" (în mod normal plurimicrobiene): spută, spălătură bronșică, exsudate, puroi, urină, țesuturi de la necropsie. Recoltarea se face „curat", cu și fără adaos de antibiotice (împotriva florei bacteriene asociate) la produs.
Produse patologice „necontaminate" (în mod normal amicrobiene): lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid de puncție toracică, țesut scos prin biopsii, sînge. Recoltarea se face steril, fără adaos de antibiotice.

facții dure, dureroase, nesupurate. Găsirea unor determinări cutanate, osoase, articulare, hepatice, splenice, renale, cerebrale, meningiene, endocardice, cu evoluție acută sau prelungită, întărește — în general — suspiciunea de micoză diseminată.

Sugestiv este — în cazul micozelor endogene secundare — terenul debilitat prin boli cronice de fond (diabet, neoplasme, hemopatii maligne), prin corticoterapie sau prin antibioticoterapie prelungită. Pentru micozele exogene tropicale este foarte sugestivă anamneza epidemiologică (călătorii la tropice etc.).

Nici *aspectul radiologic* nu este caracteristic, putîndu-se găsi imagini în focar — unilaterale sau bilaterale — de condensare net delimitată sau difuză, excavate sau nu, uneori cu participare pleurală sau — rareori — imagini diseminate miliare sau difuze. Leziunile progresează de obicei lent și deseori se necrozează, abcedează și se excavează. Vindecarea se produce deseori prin calcifiere. În histoplasmoză, boala este exprimată deseori doar prin calcifieri pulmonare găsite la persoane cu IDR negativă la P.P.D. În aspergiloza pulmonară se poate întîlni aspectul caracteristic, dar inconstant, de condensare înconjurată de o zonă clară semilunară.

Confirmarea diagnosticului se face prin metode microbiologice, histologice și imunologice *(fig. 7.7.)*. Precizarea etiologiei este absolut necesară pentru alegerea terapiei antimicotice potrivite. Examenele de laborator nespecifice nu ajută diagnosticul de infecție fungică.

Evidențierea fungilor — microscopic sau prin culturi — este metoda cea mai prețioasă. Ea este decisivă în cazul micozelor exogene, dar rezultatele trebuie prudent interpretate în micozele endogene și mixte (endogene-exogene), ai căror agenți etiologici pot fi găsiți și în mod normal în produsele cu o floră saprofită variată, cum este sputa sau lichidul de spălătură bronșică. Rolul patogen al fungilor endogeni găsiți este atestat de evidențierea repetată a aceluiași fung în cantitate mare (de exemplu, mai mult de 50 000 de candide/ml spută) în același produs și — argumentul cel mai puternic — de demonstrarea invadării fungice a țesuturilor obținute prin biopsie sau de la necropsie. Găsirea fungilor și în alte produse care sînt în mod normal sterile (lichid pleural sau cefalorahidian) este decisivă pentru diagnostic.

Se examinează micologic sputa, lichidul de spălătură bronșică sau gastrică, lichidul pleural, dar — în cazurile presupuse a fi generalizate — și urina, L.C.R., materiile fecale, puroiul, exsudatele, revărsatele, fragmentele de țesut.

Diagnosticul de laborator începe la patul bolnavului prin *recoltarea cu deosebită grijă a sputei*, obținînd colaborarea bolnavului, pentru a se evita, pe cît posibil, contaminarea produsului provenit din profunzimea plămînului cu flora nazofaringiană și orală. Se perie bine dinții, se scot protezele dentare mobile, se clătește gura repetat și se elimină secrețiile nazale. Cea mai potrivită este prima cantitate de spută expectorată dimineața. Produsul este transportat imediat la laborator sau — la nevoie — păstrat pînă atunci la +4°C, evitînd uscarea prin adaosul unei mici cantități de soluție clorurosodică izotonică sterilă. Inhibarea creșterii excesive a bacteriilor de însoțire se realizează prin adăugarea de penicilină (20 U.I./ml) și streptomicină (40 μg/ml) — nu în cazurile suspectate a fi actinomicoze sau nocardioze, infecții sensibile la aceste antibiotice — sau de cloramfenicol (0,05 mg/ml).

Examenul microscopic și macroscopic al produsului poate duce repede la precizarea etiologiei.

Se examinează întîi produsul nativ între lamă și lamelă (preparat umed), alegînd micile particule sau granule care plutesc deasupra (de obicei particule de țesut pulmonar masiv infectat). În cazul sputei mai vîscoase, se clarifică produsul amestecîndu-l pe lamă cu o picătură de hidroxid de sodiu 10%, încălzind ușor pînă dispar bulele de aer. Lichidul pleural nepurulent se centrifughează și se examinează sedimentul. Una din lame va fi examinată după introducerea, prin capilaritate sub lamelă, de tuș de China sau de negrosin care evidențiază bine, în negativ, capsula groasă a genului *Cryptococus*. Omogenizarea sputei cu hidroxid de sodiu sau cu N-acetil-L-cisteină și concentrarea ei prin centrifugare cresc șansele de a găsi fungi pe frotiuri.

Se fac apoi frotiuri care se fixează și se colorează Gram, Giemsa, Ziehl-Neelsen (*Nocardia* este acidorezistentă) sau cu colorații speciale (PAS, Gomori, imunofluorescență etc.).

Rezultatele foarte bune dă uneori includerea la parafină a sedimentului și examinarea secțiunilor histologice colorate cu hematoxilină-eozină, metenamină-argint sau PAS.

Fungii sînt de obicei ușor de recunoscut cînd se află sub formă miceliană (filamente ramificate) sau sub formă de levuri (corpi sferici sau ovalari de 2,5—15—60 μm diametru), înmugurite sau încapsulate. Mai greu de re-

cunoscut sînt formele de mici levuri, uneori fagocitate în număr mare, cum este *Histoplasma*.

Cultivarea produselor furnizează rezultate tardiv (după 3—4 săptămîni), dar este singura care permite evidențierea fungilor în produsele cu fungi puțini, precum și identificarea prin metode complexe. Inocularea se face pe mai multe medii: geloză Sabouraud și geloză sînge, fără și cu adaos de antibiotice (penicilină + streptomicină, cloramfenicol, gentamicină). Incubarea se face la 37°C și la 25—30°C (temperatura camerei) pe timp de 2—4 săptămîni, în condiții aerobe și anaerobe, avînd grijă să nu se deshidrateze mediile. Actinomicetele cresc numai pe medii uzuale (nu pe Sabouraud), și numai în anaerobioză (tabelul 7.XI.).

Inocularea la animale (preferabil la șoareci cenușii) a sputei tratate cu antibiotice se face în cazul eșecului celorlalte metode de evidențiere a fungilor, mai ales în histoplasmoză. După cel puțin 2 săptămîni pot apărea leziuni histologice și se pot evidenția fungii. Tot astfel pot fi diferențiate tulpinile patogene de cele nepatogene de *Aspergillus*.

Serologia are o utilitate limitată din cauza slabei antigenicități a fungilor, a greutății de preparare a unor antigene standardizate, a reacțiilor încrucișate frecvente (uneori și cu fungii care produc antibioticele utilizate curent), a imunodeprimării frecvente a organismului-gazdă. Totuși, titrurile înalte sau dinamica ascendentă a titrurilor anticorpilor pot sprijini suspiciunea de micoză profundă, atunci cînd evidențierea fungilor a dat rezultate negative. Se folosesc baterii de mai multe antigene.

Intradermoreacțiile se fac cu antigene polivalente specifice de grup și apoi cu antigene monovalente specifice de tip. Ele au toate dezavantajele reacțiilor serologice. Reacția este de tip hipersensibilizare întîrziată, indurația și eritemul local apărînd după 2—5 zile de la injectare. Uneori apare, ca în tuberculoză, și o reacție de focar (tuse, creșterea expectorației) precum și una generală (ascensiune termică). Aceste reacții sînt negative la începutul bolii. 15—20% din toate persoanele au reacții pozitive pentru fungii endogeni, fără ca aceasta să aibă semnificație patologică. Utilitatea lor principală este epidemiologică, pentru studierea ariei de răspîndire a infecției. Ele persistă timp îndelungat și nu pot diferenția o infecție trecută de una actuală. Pentru diagnostic are valoare surprinderea virajului reacției (ca în tuberculoză). Reacțiile negative după cîteva săptămîni, la bolnavii neimunodeprimați, pot exclude infecția.

Examenul produselor de biopsie permite un diagnostic nespecific de leziuni granulomatoase sau unul specific — microscopic sau cultural — de evidențiere a fungilor, cu foarte mare valoare.

Antibiograma fungilor izolați se face pentru medicamentele antifungice care pot fi administrate sistemic: amfotericină B, 5-fluorocitozină, clotrimazol. Ea este utilă, dar comportă o serie de dificultăți tehnice. Cea mai indicată în practică este tehnica diluțiilor pe medii lichide sau semisolide.

Terapia este absolut necesară în micozele pulmonare evolutive, cronice sau acute, dar este contraindicată în infecțiile micotice asimptomatice, ajunse în stadiul de calcifiere sau în cele ușoare, autolimitante.

Terapia antifungică sistemică este singura eficace. Medicamentele de contact care nu pot fi administrate sistemic (nistatina, candidicina, pimaricina)

pot fi utile uneori în aerosoli. Există o serie de dificultăți apreciabile: necesitatea folosirii unor medicamente, uneori foarte toxice, pe săptămîni și luni; sensibilitatea variată la fungistatice cu posibilitatea de selecționare a unor mutante rezistente în cursul terapiei; terenul, deseori debilitat și cu diverse afectări funcționale sau organice datorite bolii de fond. Alegerea medicamentului depinde strict de precizarea etiologiei (tabelul 7.XI.), optîndu-se pentru cele cunoscute ca active în boala respectivă. Controlul clinic, radiologic, micologic, serologic și antibiograma duc — după caz — la modificarea atitudinii inițiale. Antifungicele neresorbabile (nistatina, pimaricina etc.) sînt folosite *per os* pentru profilaxia diseminării candidozei intestinale. Administrarea lor favorizează vindecarea în cazurile cu focar inițial digestiv. Prin sterilizarea acestuia, organismul-gazdă poate uneori rezolva determinările pulmonare.

Amfotericina B (Fungizone) este principalul antibiotic sistemic antifungic, dar el este toxic general (febră și frisoane, mai ales în primele zile de tratament, cefalee, grețuri, vărsături, scăderea filtratului glomerular — deseori definitivă —, anemii reversibile) și iritant al endovenei. Cantitatea necesară se dizolvă în 500 ml glucoză 5%, care se perfuzează intravenos lent, în 5—6 ore. La adult se începe cu perfuzarea unei doze test de 1 mg în 20—30 min. Dacă apar febră și frison, se adaugă — în primele zile — 25—100 mg hemisuccinat de hidrocortizon intravenos (anterior, sau în același flacon) sau/și *Romergan* intramuscular. În zilele următoare se crește doza cu cîte 5 mg, pînă se ajunge la cca 0,3 mg/kilocorp/24 de ore. Se determină de 2 ori pe săptămînă funcția renală, menținîndu-se ureea sub 100 mg/100 ml și creatinina serică sub 3,5 mg/100 ml. Dacă funcția renală s-a stabilizat, se crește doza pînă la 1 mg (maxim și periculos 1,5 mg!)/kilocorp/24 ore, ca doză de întreținere ce poate fi administrată o dată la 2 zile. Perfuzarea de manitol 12,5 g după perfuzia de amfotericină B și administrarea de bicarbonat de sodiu scad mult toxicitatea renală. Întregul tratament cuprinde 2,5—4 g amfotericină B. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, se reia cu doze progresive, începînd cu 0,3 mg/kilocorp/24 ore. Dacă se asociază 5-fluorocitozină (sau rifampicină), se pot folosi doze mai mici. Amfotericina B nu trece în L.C.R., în meningitele micotice fiind necesară injectarea sa intrarahidiană.

5-fluorocitozina (Ancotil) se administrează *per os*, 150—200 (300!) mg/kilocorp/24 ore, în 4 prize. La un coeficient de epurare a creatininei mai mic de 40 ml/min. se mărește intervalul dintre doze la 12—24—48 de ore. Medicamentul este puțin toxic și are o toleranță digestivă relativ bună, trece în L.C.R., dar are un spectru de acțiune mai limitat.

Clotrimazolul (Canesten) are spectru larg de acțiune. El se administrează *per os* în doză de 60—90 mg/kilocorp/24 ore. Este puțin toxic și destul de bine tolerat, dar este încă în faza de experimentare.

Miconazolul se administrează *per os* în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore și, eventual, 200—300 mg/24 ore intravenos. Are spectru larg de acțiune ca și clotrimazolul, dar se află încă în faza de experimentare.

Iodura de potasiu se administrează în soluție saturată (1 g/1 ml) *per os*, de 3 ori pe zi, începînd cu 3 ml/24 ore și crescînd lent, la 9—12 ml/24 ore, timp de cca 6 săptămîni.

Micozele și pseudomicozele

Micoze și pseudomicoze pulmonare		Boala			
		Denumire	Determinări pulmonare (incidență)	Alte determinări	Denumire
Primare (exogene)	Europene	Nocardioză	+++	Creier (+++), meninge, piele	*Nocardia asteroides*
		Sporotricoză	±	Piele (+++), oase, articulații, mușchi	*Sporotrichum schencki*
	Tropicale	Histoplasmoză (f. rară în Europa)	+++	Piele (±), mucoase	*Histoplasma capsulatum*
		Blastomicoză nord-americană	+++	Piele (+++), oase, articulații, viscere	*Blastomyces dermatidis*
		Paracoccidioidomicoză (blastomicoză sud-americană)	±	Ganglioni (+++), nazofaringe, intestin	*Paracoccidioidis brasiliensis*
		Coccidioidomicoză	+++; pleură ++	Ganglioni (+), viscere, oase, creier, meninge, piele, endocard	*Coccidioidis immitis*
Secundare (endogene)		Candidiază (moniliază, candidoză)	+	Mucoase (+++), piele, tub digestiv, endocard, meninge	*Candida albicans*
		Actinomicoză	++; pleură ±	Piele (++), ganglioni, tub digestiv, anexe, pericard	*Actinomyces israelii*
		Geotricoză	+++	Colon (++)	*Geotrichum candidum*
Mixte (exogene și endogene)		Aspergiloză	++	Piele (++), urechi, nas, orbite, sinusuri, creier	*Aspergillus fumigatus, flavus, niger, terreus* ș.a.
		Criptococoză (toruloză)	++	Creier (+++), meninge, oase, piele	*Cryptococcus neoformans*
		Phycomicoză (mucormicoză)	+	Creier (+++), meninge, orbite, sinusuri, nas, intestin, tegumente	*Ryzopus, Abisidia, Mucor*

A = ampicilină
AB = amfotericină B *(Fungizone)*
C = clotrimazol *(Bay b 5097, Canesten)*
Cd = clindamicină *(Dalacin)*
Ctx = Cotrimoxazol *(Biseptol, Septrin)*
FC = 5-fluorocitozină *(Ancotil, Ancobon)*
H = hamicină *(Primemycin)*
HS = 2-hidroxistilbamidină
I = iodură de potasiu
L = lincomicină
M = miconazol
N = nistatină *(Stamicin)*

Tabelul 7.XI.

pulmonare şi sistemice

Agentul etiologic				Terapia	
Fung	Bacterie (pseudo-fung)	Morfologie în spută	Cultivare (condiţii de aerobioză, mediu)	De elecţie	Alternative
—	+	Micelii	Aerobă, Sabouraud, geloză-sînge	Su, P	S, T
+	—	Nu se găseşte	Aerobă, Sabouraud	AB	I (forma cutanată)
+	—	Nu se găseşte	Inoculare la şoarece, aerobă, Sabouraud	AB	C, M, FC
+	—	Levuri	Aerobă, Sabouraud	AB,(chirurgical)	HS, M
+	—	Levuri	Aerobă, Sabouraud, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	Su, M
+	—	Sferule ± endospori	Aerobă, Sabouraud	AB,(chirurgical)	Sa, C,M
+	—	Micelii, levuri	Aerobă, Sabouraud	AB	C, FC, M, N profilactic/curativ (aerosoli)
—	+	Micelii, bacili grampozitivi	Anaerobă, geloză-sînge	T,P.A, (chirurgical)	L,Cd, Ctx
+	—	Spori în formă de butoi	Aerobă, Sabouraud	I. AB	
+	—	Micelii septate, spori	Aerobă, Sabouraud	AB	C, M, Pi (aerosoli)
+	—	Levuri cu capsulă foarte groasă	Aerobă, Sabouraud, geloză, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	H, FC, M, Su
+	—	Micelii	Aerobă, geloză, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	I

P = penicilină
Pi = pimaricină (*Pimafucin*)
S = streptomicină
Sa = saramicetină (X 5079 C)
Su = sulfamide
T = tetraciclină

Actinomicoza se tratează săptămîni și luni, uneori repetat, cu penicilină G 4—6 mega U, ampicilină 4—6 g sau tetraciclină 2 g/24 ore. Experiența cu lincosanide și cotrimoxazol este limitată.

Terapia chirurgicală este indicată în formele tumorale sau excavate și în stenozele bronșice care răspund greu la tratamentul medicamentos.

Tratamentul bolii de fond, cu ameliorarea reactivității are importanță mare dacă este realizabil. Uneori pare utilă stimularea nespecifică a imunității prin administrare de factor de transfer sau levamisol *(Decaris)* 1,2—2,5 mg/kilocorp/24 ore, 2 zile consecutiv pe săptămînă, timp de mai multe luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balș M. și colab. — Frecvența alergiei specifice la histoplasmină la bolnavii internați în Clinica a II-a de boli contagioase, București, Microbiologia (Buc.), 1961, 2, 147.

Baum G. L., Schwarz J. — Diagnosis and treatment of systemic mycoses, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 661.

Bulla A., Golăescu M., Molan M. — Micoze viscerale, Ed. medicală, București, 1964.

Bennett J. E. — Chemotherapy of systemic mycoses, New Engl. Med. J., 1974, *290*, 30 și 320.

Devulder B., Tonnel A. B. — Les mycoses pulmonaires aigües. Rev. Prat., 1974, *24*, 3 317.

Gaines J. D., Remington J. S. — Diagnosis of deep infection with Candida. A study of Candida precipitins, Arch. int. Med., 1973, *132*, 699.

Golăescu M., Molan M., Burcea H. — Experiența noastră cu Bay-b 5097 (Clotrimazol). Un nou chimioterapic antimicotic, Med. int. (București), 1974, *26*, 995.

Krick J. A., Remington J. S. — Treatment of fungal infections, Arch. int. Med., 1975, *135*, 344.

Olivero J. J., Lozano-Mendez J., Chafary E.M. și colab. — Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol, Brit. med. J., 1975, *1*, 550.

Wegmann T. — Diagnose der Lungenmykosen, Dtsch. med. Wsch., 1976, *91*, 711.

7.25.3.3. PNEUMONIA CU PNEUMOCYSTIS CARINII

Această boală — denumită și pneumocistoză sau pneumonia interstițială cu plasmocite — este produsă de microorganismul *Pneumocystis carinii.* Taxonomia sa este incertă, el situîndu-se între protozoare și fungi, făcînd parte mai curînd din familia toxoplasmidelor. Parazitul nu poate fi cultivat actualmente. El este un oportunist, care rămîne de obicei latent la om și animale. Boala, cantonată aproape întotdeauna la plămîn, apare exclusiv la persoanele imunodeprimate prin vîrstă (mai ales la sugari, prematuri sau debilitați), la cele cu boli grave de fond sau supuse terapiei cu corticosteroizi, antimetaboliți, citotoxice sau/și antibiotice. Există unele argumente în favoarea contagiozității interumane la acești bolnavi bazate pe apariția unor mici epidemii. Pneumonia se asociază uneori cu alte infecții bacteriene (inclusiv tuberculoza), virale (boli eruptive, pneumonii cu virusul *Herpes simplex)*, cu micoze sistemice. Mortalitatea este de cca 50%. Diagnosticul etiologic prezintă un interes practic apreciabil, deoarece există o terapie cauzală.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția progresivă și rareori acută (sub doze mari de corticosteroizi), la un bolnav imunodeprimat sau debilitat, a unei dispnee care se accentuează lent, în cîteva săptămîni, devenind extremă, cu tahipnee ce poate atinge 80 de respirații/min. și cu semne de insuficiență respiratorie severă. Bolnavii prezintă uneori tuse uscată și febră

mică. Semnele stetacustice sînt puţine, necaracteristice, discordante cu starea generală, deseori gravă, şi cu extinderea mare a imaginii radiologice.

Examenul radiologic evidenţiază o pneumonie interstiţială difuză, bilaterală, uneori cu aspect miliar, hilifugă şi mai accentuată spre baze, care poate preceda cu cîteva săptămîni sau luni simptomele respiratorii. Uneori există emfizem, rareori pneumotorax, foarte rar pleurezie.

Bolnavii au deseori eozinofilie periferică, uneori leucocitoză. Leucopenia sub 3 000/mmc indică un prognostic nefavorabil.

Precizarea etiologiei este realizabilă numai prin evidenţierea microscopică a parazitului în diverse produse patologice: uneori în spută sau în lichidul de spălătură gastrică, mai frecvent în lichidul de aspiraţie bronşică (recoltat transtraheal sau prin bronhoscopie cu periaj bronşic) şi — cel mai bine — în ţesutul scos prin biopsie făcută cu acul transtoracic (periculos) sau prin toracotomie (secţiuni histologice sau amprente). Sînt foarte importante coloraţiile de bună calitate, uniforme: Giemsa, Grocott-Gomori (metenamină-nitrat de argint), Gram-Weigert, PAS, imunofluorescenţă. Preparatele colorate cu cel puţin 2 metode trebuie examinate prelungit (cca o oră!) de 2 persoane experimentate, deoarece diferitele forme de paraziţi pot fi trecute cu vederea sau confundate cu bacterii, levuri, depozite de argint sau de colorant. Parazitul se prezintă sub formă variată: chisturi rotunjite de 5—10 μm diametru cu 2—8 corpusculi în interior, chisturi cu aspect de rozacee, chisturi de 2—4 μm în formă de semilună, chisturi atipice (uneori cu granulaţii în formă de paranteză).

Diagnosticul serologic (reacţia de fixare a complementului, imunofluorescenţa) cu antigen preparat din plămîn infectat, indică rareori titruri mari, semnificative, dată fiind imunodeprimarea gazdei. Titruri mai mari decît la martori pot fi şi la contacţii strînşi.

Tratamentul etiologic de elecţie se face cu izetionat de pentamidină *(Lomidine)* 4 mg/kilocorp/24 ore, în injecţii intramusculare o dată pe zi, timp de 2 săptămîni, asociat cu acid folic. Medicamentul este toxic (pe rinichi, hipoglicemiant, necrotic local), are o eficacitate limitată şi produce un efect clinic lent.

Cotrimoxazolul *(Biseptol, Septrin)*, în doză de 4 g/24 ore la adult, şi 100—120 mg/kilocorp/24 ore la copil, este de asemenea eficace. Pare a fi eficace şi asocierea pirimetamină *(Daraprim*, 25—75 mg/24 ore la adulţi, 1 mg/kilocorp/24 ore la copii) + sulfadiazină (2—6 g/24 ore la adulţi, 100mg/kilocorp 24 ore la copii) şi, poate, hidroxistilbamidina, intravenos lent 4 mg/kilocorp/24 ore. Celelalte antibiotice şi chimioterapice, precum şi imunoglobulinele sînt fără efect.

Se asociază corectarea tulburărilor de nutriţie, oxigenoterapie monitorizată şi — la nevoie — respiraţie asistată.

Unii autori recomandă în cazul sugarilor cu factori mari de risc profilaxia cu cotrimoxazol sau cu pirimetamină + sulfamide.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Burke B. A., Good R. A. — Pneumocystis carinii infection, Medicine, Baltimore, 1973, *52*, 23.

Chipail A., Schneer J. H. — Pneumonia cu Pneumocystis carinii, o pro-

blemă de actualitate, Pediatria (Buc.), 1974, *23*, 385.
Christol D., Bouton C., Trihn D. H., Kernbaum S. — Recherches anatomo-cliniques et experimentales sur le Pneumocystis carinii. Note préliminaire, Sem. Hôp. Paris, 1976, *52*, 115.
Geormăneanu M. și colab. — Pneumonia alveolo-interstițială cu Pneumocystis carinii, Pediatria (Buc.), 1976, *25*, 55.
Meilă și colab. — Considerații asupra pneumonieicu Pneumocystis carinii, la sugar, Pediatria (Buc.), 1976, *25*, 43.
* * * — Pneumocystis carinii pneumonitis, Lancet, 1975, *25*, 1 023.
Walzer P. și colab. — Pneumocystis carinii in the United States. Epidemiologie, diagnostic and clinical features. Ann. int. Med., 1974, *80*, 83.

7.26. PLEUREZIILE INFECȚIOASE

Pleura se infectează rareori primar (efracțiuni ale peretelui toracal), dar participă frecvent la infecțiile plămînului, mediastinului, spațiului subdiafragmatic, uneori ca o reacție inflamatorie aseptică de vecinătate, mai frecvent prin extinderea infecției de la focarele infecțioase adiacente. Etiologia pleureziilor este foarte variată, cel mai des fiind produse de bacterii, mai rar de virusuri, micoplasme, fungi, paraziți (amibe). Există și numeroase boli neinfecțioase, care se însoțesc de revărsate pleurale aseptice — clare, tulburi sau hemoragice — care uneori se suprainfectează bacterian: hidrotoraxul, infarctul pulmonar, chilotoraxul, neoplasmele, bolile de țesut conjunctiv, leucemiile, limfoamele maligne, granulomatozele, angeitele hiperergice, azbestoza, fibromul ovarian (sindromul Meigs) etc.

Diagnosticul comportă o primă etapă, de depistare a revărsatului pleural, și o a doua, de precizare a etiologiei infecțioase sau neinfecțioase.

Clinic, prezența lichidului pleural se traduce prin: febră, tuse uscată, dureri toracice unilaterale (de obicei bazale), diminuarea excursiilor costale, eventual bombarea spațiilor intercostale, matitate mai ridicată pe linia axilară, diminuarea sau abolirea vibrațiilor vocale, respirație diminuată, frecături pleurale perceptibile la începutul instalării revărsatului și la retragerea sa și — atunci cînd există și o condensare pulmonară destul de importantă — suflu pleuretic, expirator.

Pleureziile închistate de la început pe o mică suprafață pot avea foarte puține semne stetacustice.

Examenul radiologic furnizează relații foarte importante mai ales în cazul reacțiilor pleurale cu lichid puțin, al pleureziilor mono- sau poliînchistate, parietale anterioare sau posterioare, interlobare, mediastinale, diafragmatice, precum și în acela al afectării parenchimului pulmonar. În pleureziile foarte abundente, examenul radiologic, completat la nevoie cu tomografii, trebuie repetat după evacuarea parțială a lichidului. La bolnavii la care examenul radiologic nu poate fi făcut în ortostatism, lichidul pleural, liber în marea cavitate, se răspîndește în strat subțire, fiind deseori greu de depistat. Executarea unei radiografii anteroposterioare în decubit lateral pe partea afectată poate permite depistarea lichidului acumulat decliv la peretele toracic. Această poziție este utilă și în cazurile atipice, în care lichidul abundent se acumulează între fața inferioară a plămînului și diafragmă, simulînd doar o ascensionare a acestuia din urmă.

Diagnosticul de laborator al pleureziilor constă în primul rînd în *examenul complex — macroscopic, citologic, biochimic și bacteriologic — al lichidului pleural (fig. 7.6.)*, la care

trebuie să participe și clinicianul, iar în cazurile urgente să fie făcut chiar de acesta (frotiuri colorate Gram și inocularea pe medii).

Puncția pleurală trebuie practicată obligatoriu în orice pleurezie de etiologie neprecizată sau suspectată a fi de etiologie bacteriană. În revărsatele care cuprind mai mult de 2/3 din hemitorace se preferă poziția în decubit dorsal. Puncția se practică pe linia axilară medie sau paravertebral, sub vîrful omoplatului. În caz de eșec, se repetă puncția pe linia axilară anterioară, sub mamelon. Nu se scot într-o ședință mai mult de 1 200 — 1 500 ml lichid.

Examenul macroscopic al lichidului permite o primă clasificare a pleureziilor — foarte utilă, dar insuficientă — în funcție de aspectul clar, lactescent (chilos), purulent (uneori cu miros putrid) sau hemoragic. În pleureziile închistate, lichidul scos de la niveluri diferite poate avea aspecte variate, iar găsirea pungii de lichid poate fi foarte dificilă și realizabilă doar prin reperaj tridimensional radiologic. Uneori este util să se introducă în pleură o cantitate de aer sau de albastru de metilen pentru decelarea închistărilor sau a eventualelor fistule bronhopleurale (bronhopneumonii necrotice, excavate, sau neoplasme perforante).

Cînd lichidul este clar, se efectuează *reacția Rivalta:* într-un vas cu 100—300 ml apă, la care s-a adăugat cîte o picătură de acid acetic glacial pentru fiecare 100 ml apă, se lasă să cadă 1—3 picături de lichid pleural. Apariția unei turbidități cu aspect de fum de țigară atestă caracterul de exsudat (proteine mai mult de 3 g/100 ml și densitate mai mare de 1 016), permițînd diferențierea de un transsudat (hidrotorax cu patogenie circulatorie, hepatică sau renală). Diferențierea exsudat-transsudat este arbitrară și are o valoare numai în sensul suspiciunii unei etiologii infecțioase în general, în cazul lichidelor clare, dar nu dă indicații mai consistente asupra tipului agentului infecțios (bacterie, virus, micoplasmă, fung, parazit). În unele pleurezii neinfecțioase, lichidul poate avea caractere de exsudat.

Examenul microscopic are mare importanță pentru obținerea rapidă a diagnosticului etiologic. În lichidele clare, el se face pe sedimentul obținut prin centrifugare. Pentru depistarea bacilului *Mycobacterium tuberculosis* se aplică metoda flotației. În cazul lichidelor intens purulente se fac frotiuri direct din produsul nativ.

Pe frotiurile colorate cu Giemsa, Field sau albastru de metilen se face *examenul citologic*. Prezența a foarte numeroase polinucleare, în proporție covîrșitoare față de celelalte celule nucleate, indică de obicei etiologia bacteriană. Prezența într-un lichid încă clar (micropurulență) a polinuclearelor într-un număr total și într-o proporție mai reduse, pledează pentru pleurezie purulentă, dar poate fi întîlnită și la începutul pleureziilor tuberculoase, virale și micoplasmatice. O proporție mare de limfocite adulte este caracteristică pentru tuberculoză, iar preponderența de celule mononucleate polimorfe — cu aspect net sau intermediar de limfocite, monocite, celule reticulare — sugerează etiologia virală sau micoplasmatică. În pleureziile neoplazice se găsesc de obicei celule — izolate sau în cuiburi — cu aspect malign: nuclei mari, polimorfi, cu nucleoli, citoplasmă abundentă, deseori intens bazofilă etc. Celule mezoteliale cu aspect atipic, dar nemaligne, se pot găsi însă și în alte revărsate neinfecțioase, precizarea caracte-

rului de malignitate cerînd o mare experiență. Eozinofile în proporție mare (10—95%) se găsesc uneori în pleureziile posttraumatice tardive (uneori după traumatisme toracice minime, trecute cu vederea), în cele de după unele tromboze, embolii sau neoplasme pulmonare, sau în pleureziile idiopatice cu eozinofile.

Pe *frotiurile colorate cu Gram, albastru de metilen, Ziehl-Neelsen* se găsesc de obicei numeroase bacterii în pleureziile purulente, dar doar rareori *Mycobacterium tuberculosis* în pleureziile tuberculoase care, de obicei, sînt paucibacilare.

Lichidul pleural este însămînțat la patul bolnavului pe medii solide (geloză, geloză-sînge) și — doar lichidele clare — și pe medii lichide (bulion glucozat, Mueller-Hinton) și pe mediul Löwenstein.

În afara lichidului pleural se face și examenul complex al sputei, iar în pleureziile purulente se fac hemoculturi pe medii aerobe și anaerobe.

Examenul chimic al lichidului pleural ajută uneori la precizarea etiologiei pleureziei. Proteine totale peste 3 g/100 ml pledează pentru etiologia infecțioasă, amilazele foarte mult crescute (peste 8 000/U. Somogyi) pentru o pleurezie în cadrul unei pancreatite acute, grăsimile neutre de 3—4 g/100 ml pentru un chilotorax (traumatism toracic, neoplasm), colesterolul peste 100 mg/100 ml pentru o pleurezie colesterolică (etiologie obscură), scăderea foarte mare a glucozei (chiar sub 5 mg/100 ml) pledează pentru o pleurezie în cadrul unei boli sistemice inflamatorii neinfecțioase (poliartrită reumatoidă, boli de țesut conjunctiv, angeite hiperergice).

Biopsia pleurală efectuată cu ace speciale este deosebit de utilă în precizarea etiologiei tuberculoase (se fac și culturi din fragmentul prelevat) și a celei neoplazice.

Terapia antibacteriană se face pe cale generală, iar în pleureziile purulente netuberculoase obligatoriu și local, cu antibiotice alese în funcție de etiologie, de preferat după antibiogramă și după controlul clinic și de laborator al eficienței. Pleureziile purulente necesită deseori drenajul chirurgical, dacă lichidul pleural nu se clarifică sau nu dispare după 3—4 administrări locale de antibiotice, precum și în cazurile poliînchistate inaccesibile puncționării.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Aguet F. — Diagnostic des épanchements pleuraux, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, *103*, 1 067.

Ferrand M. — Pleurésies purulentes aigües non tuberculeuses, Gaz. méd. Fr., 1973, *80*, 5 817.

Hain F. și colab. — Zur Diagnose, Differentialdiagnose und Epidemiologie des Pleuragüsses, *Pneumologie*, 1971, *145*, 175.

7.26.1. PLEURITELE

În pleurite, lichidul este în cantitate mai mică de 200—300 ml, fiind nedecelabil clinic și chiar nici radiologic. Această inflamație pleurală minimă apare ca o manifestare de însoțire a pneumoniilor bacteriene, virale, micoplasmatice și a tuberculozei și nu comportă de obicei o infectare manifestă pleurală, fiind doar o reacție de vecinătate.

Diagnosticul clinic se pune pe durerile toracice, de obicei precis localizate, exacerbate de mișcările respiratorii, uneori și însoțite de tuse uscată cu caracter pleural. Afectarea pleurală se vindecă de obicei odată cu infecția pulmonară. Uneori, puținul lichid existent este fibrinos (pleurezia

fibrinoasă minimală), se percep frecături pleurale, iar vindecarea se produce prin simfiză pleurală localizată (pleurezia adezivă), însoţită deseori de persistenţa — pe săptămîni şi luni — a unor dureri toracice reduse. Simfiza pleurală poate fi uneori extinsă pe o suprafaţă mare, cu o îngroşare importantă a pleurei, uşor decelabilă radiologic, aşa cum se întîmplă deseori după pleureziile purulente sau tuberculoase sau după hemotoraxul incorect tratat.

Terapia este aceea a infecţiei pulmonare subiacente, la care se adaugă analgezice, rareori fiind necesare şi cîteva infiltraţii intercostale cu novocaină sau xilină. În simfizele pleurale întinse, poate exista o importantă diminuare restrictivă a funcţiei pulmonare care trebuie întotdeauna explorată, ceea ce face necesară o decorticare pleurală ulterioară.

7.26.2. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Tuberculoza pulmonară subpleurală poate produce — mai ales la tineri — printr-un mecanism complex, infecţios şi de hipersensibilizare, o pleurezie serofibrinoasă, mai rar purulentă. Ea apare de obicei în primul an după primoinfecţie şi evoluează deseori spre autorezolvare. Netratată corect, duce însă deseori spre o limitare definitivă a funcţiei pulmonare prin simfiza pleurală importantă care se poate instala. Ea mai constituie un risc apreciabil de dezvoltare a unei tuberculoze pulmonare manifeste în anii următori, prin extinderea micilor focare pulmonare care au generat-o şi care, frecvent, nu pot fi depistate iniţial, dar există întotdeauna. Mai rar, pleurezia este întîlnită în cursul tuberculozei pulmonare manifeste postprimare. Empiemele tuberculoase sînt de obicei secundare unor fistule pleurobronşice (au o floră mixtă) sau unor intervenţii chirurgicale pe plămîn şi pleură.

Diagnosticul clinic este de obicei uşor. Boala se instalează acut sau insidios, cu sindrom infecţios general (febră, transpiraţii, astenie, scădere ponderală) însoţit de dispnee şi de sindromul pleural.

Radiologic se găseşte o pleurezie a marii cavităţi, mai rar închistată. Trebuie căutate atent eventualele focare tuberculoase pulmonare sau ganglionare.

În pleurezia serofibrinoasă, lichidul este clar, uneori uşor xantocrom şi are caracterele unui exsudat cu limfocitoză manifestă. În pleureziile tuberculoase purulente lichidul conţine preponderent polinucleare şi uneori o floră bacteriană mixtă, fapt care denotă existenţa unei fistule bronhopleurale.

Precizarea etiologiei tuberculoase la începutul bolii se face adesea greu, deoarece doar în mai puţin de 50% din cazuri se poate evidenţia *Mycobacterium tuberculosis* prin bacterioscopie în lichidul pleural, spută sau în lichidul de spălătură gastrică. Culturile din aceste produse şi inocularea la cobai dau un randament superior, dar — rezultatele fiind prea tardive — tratamentul trebuie să fie început imediat. O informaţie mai rapidă este furnizată de biopsia pleurală care poate evidenţia foliculi tuberculoşi caracteristici. Culturile pe mediile uzuale aerobe şi anaerobe permit depistarea infecţiilor mixte întîlnite în pleureziile tuberculoase purulente.

Intradermoreacţia cu P.P.D. este orientativă doar dacă s-a surprins virajul sau dacă este hiperergică. Reacţia negativă nu exclude tuberculoza, deoarece pozitivarea se face uneori doar după cîteva săptămîni.

Examenele nespecifice de laborator nu dau indicații asupra etiologiei.

Terapia etiologică a pleureziei tuberculoase serofibrinoase se începe cu 2 chimioterapice, preferabil rifampicină (10 mg/kilocorp/24 ore) + izoniazidă (5 mg/kilocorp/24 ore), administrate zilnic, în doză unică, dimineața cu o oră înainte de micul dejun, asociind și piridoxină 40 mg/24 ore. După 2—3 luni, se continuă cu un tratament discontinuu (de 2 ori pe săptămînă izoniazidă + etambutol) încă 4—8 luni și apoi se administrează un singur chimioterapic (izoniazidă), pînă la un total de 16—24 de luni. În acest fel se sterilizează de obicei leziunile active, prevenind o evoluție ulterioară a tuberculozei.

Resorbția lichidului pleural, defervescența și ameliorarea stării generale pot fi mult grăbite printr-o corticoterapie care este indicată mai ales în cazurile cu debut acut sau subacut și diagnosticate în primele 2 săptămîni de boală. Se administrează prednison, 1 mg/kilocorp/24 ore, în doză unică dimineața, timp de 2—3 zile succesiv, apoi o dată la 2 zile pe timp de 3—6 săptămîni, după care întreruperea terapiei se poate face brusc.

Dacă, după întreruperea corticoterapiei, apare o recrudescență lichidiană, se poate administra fenilbutazonă per oral 10 mg/kilocorp/24 ore, în doze descrescînde treptat ulterior.

Evacuarea lichidului prin paracenteză (nu peste 1 200—1 500 ml într-o ședință) este necesară numai în revărsatele foarte abundente, cu dispnee importantă, care nu sînt rapid influențate de corticoterapie. Cu această ocazie se poate administra intrapleural, de cîteva ori, hemisuccinat de hidrocortizon 50—100 mg.

Terapia nespecifică constă din: repaus, alimentație completă, echilibrată, analgetice. Activitatea poate fi reluată după 2—3 luni, cu continuarea ambulatorie a chimioterapiei. După prima lună se începe kinetoterapia respiratorie pentru limitarea sechelelor funcționale.

Pleureziile tuberculoase purulente necesită asocierea la terapia antituberculoasă sistemică a unei terapii locale: evacuări prin paracenteze repetate, drenaj aspirativ intermitent sau continuu, spălături pleurale abundente cu cloramină 6%, sau soluție clorurosodică izotonică, instilarea intrapleurală de chimioterapice antituberculoase (rifampicină 5%, izoniazidă 6%, PAS 10%). La nevoie, se instilează și antibiotice active pe alte bacterii asociate (conform antibiogramei: penicilină G, ampicilină, oxacilină, kanamicină, gentamicină), precedate eventual de enzime fluidificante ale depozitelor purulente. În cazurile nerezolvabile cu tratament medical în 2—3 luni, se impune terapia chirurgicală (mai ales în prezența fistulelor bronșice).

7.26.3. PLEUREZIILE NEBACTERIENE CU LICHID CLAR

Pleureziile nebacteriene cu lichid clar sînt reacții inflamatorii aseptice parapneumonice, sau produse de infecții pleurale virale sau micoplasmatice.

Diagnosticul clinic este mai dificil, deoarece simptomele și mai ales semnele pleurale sînt de obicei foarte discrete sau absente, din cauza cantității mici de lichid neiritant. Ele sînt depistate de obicei radiologic.

Absența sau numărul mic de polinucleare în lichidul pleural exclude de obicei etiologia bacteriană supurativă care trebuie eliminată și prin examenul bacterioscopic și prin culturi.

Terapia este aceea a pneumopatiei primare, la care se adaugă un tratament de calmare a tusei uscate *(Codenal)*, analgetice şi antiinflamatoare (acid acetilsalicilic sau fenilbutazonă).

7.26.4. PLEUREZIILE PURULENTE NETUBERCULOASE

Pleureziile purulente netuberculoase sînt de obicei secundare unei infecţii parenchimatoase (cu bacterii piogene, excepţional cu fungi) şi doar rareori unei infecţii subdiafragmatice sau produse hematogen.

În evoluţia lor se pot distinge 3 faze. Prima durează cca o săptămînă, uneori mai puţin, şi constă într-o *inflamaţie difuză a marii cavităţi*. Boala surprinsă în această fază poate fi tratată medical, cu sechele minime. Faza a 2-a durează tot cca o săptămînă şi corespunde *colectării supuraţiei*, fapt care necesită deseori drenaj chirurgical şi duce la sechele funcţionale importante. Faza a 3-a se instalează de obicei după 2 săptămîni — dar uneori numai după cîteva zile — şi corespunde *închistării*, care face necesară de obicei decorticarea chirurgicală pentru ameliorarea prognosticului funcţional. Etiologia este foarte variată, dar dominată de stafilococi (septicemii, stafilococii pleuropulmonare, mai ales la sugar) şi de diverşi bacili gramnegativi aerobi enterali *(Klebsiella-Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* etc.). Mai rar sînt implicaţi *H. influenzae*, bacterii anaerobe, pneumococi, streptococi, fungi etc.

Diagnosticul clinic, de obicei uşor, se pune pe intensitatea sindromului infecţios general şi al celui pleural, acesta din urmă putînd fi însă uneori discret, mai ales în pleureziile localizate, închistate precoce. Anamneza şi examenul clinic complet dau de la început unele indicaţii asupra etiologiei. La nou-născuţi se suspectează prezenţa stafilococului; la persoane debilitate, imunodeprimate şi la cele cu pneumopatii cronice se suspectează enterobacteriaceele, piocianicul, *H. influenzae;* la cei cu pneumonii foarte severe — *Klebsiella* etc.

Examenul radiologic dă informaţii nete în pleureziile marii cavităţi, dar poate fi uneori greu de interpretat (opacifierea difuză a bazei pulmonare, condensări pulmonare cu participare pleurală, pleurezii localizate, interlobare, mediastinale etc.). El trebuie repetat după evacuarea lichidului.

Uneori sînt necesare tomografia, bronhoscopia sau biopsia, pentru evidenţierea cauzei primare a pleureziei purulente: supuraţie sau cancer bronşic, supuraţie mediastinală sau subdiafragmatică etc.

Puncţia pleurală contribuie decisiv la precizarea diagnosticului de boală şi etiologie. Ea trebuie făcută cu un ac lung de 15 cm şi suficient de gros (cu diametrul $\geq$ 1,5 mm, deoarece puroiul poate fi vîscos), sub reperaj radiologic în pleureziile închistate. Mirosul putrid indică prezenţa bacteriilor anaerobe *(Bacteroides* ş.a.), întîlnite mai ales în pneumoniile necrotice şi în fistulele bronhopleurale.

Examenul microscopic arată numeroase polinucleare alterate şi o floră abundentă mono- sau polimicrobiană, care uneori include şi *Mycobacterium tuberculosis*. Culturile pe medii solide uzuale şi pe mediul Löwenstein, precum şi antibiograma completează examenul microbiologic.

Hemoculturile sînt indicate în pleureziile purulente care însoţesc bronhopneumoniile din cadrul septicemiilor.

Examenele nespecifice de laborator — leucocitoză cu polinucleoză şi

VSH crescută — nu dau indicații asupra etiologiei.

Terapia are 2 obiective: rezolvarea infecției și asigurarea reexpansiunii plămînului prin suprimarea pungii pleurale, eventual și a pleurei mult îngroșate. Ea se face printr-o colaborare strînsă între internist, infecționist, chirurg și bacteriolog.

Tratamentul antibacterian se face de urgență, pe cale generală și locală cu antibiotice — preferabil bactericide (mai ales peniciline și aminoglicozide) — alese în funcție de antibiogramă, dată fiind marea variație de sensibilitate a bacteriilor piogene etiologice.

Tratamentul local este indispensabil. El se începe prin evacuarea imediată prin puncție a pungilor de puroi și prin instilare de antibiotice în cantitate proporțională cu mărimea cavității, nedepășind — în doza totală administrată local și pe cale sistemică — dozele maxime permise pentru antibioticele toxice, date fiind posibilitățile variabile de resorbție locală. În alegerea posologiei se va ține seama de starea funcțională a rinichiului și ficatului și de posibilitatea apariției unei *blocade neuromusculare a diafragmei* prin folosirea aminoglicozidelor (accident posibil mai ales la neomicină, mult mai puțin la kanamicină, gentamicină, sisomicină, tobramicină). Date fiind concentrațiile foarte mari de antibiotic realizabile prin terapia locală, se poate conta de obicei pe o acțiune bactericidă netă a antibioticelor care au această calitate, uneori chiar pe bacteriile mai puțin sensibile la concentrațiile realizabile — în sînge și în țesuturi — în cadrul unei terapii sistemice. Cu toate acestea, rezultatele terapiei locale nu sînt întotdeauna bune, din cauza existenței frecvente a unor depozite purulente compacte, a țesuturilor necrozate (mai ales în parenchimul pulmonar vecin), a unor fistule bronhopleurale și a poliînchistărilor, caractere care fac tratamentul chirurgical indispensabil în aceste cazuri.

Instilarea unor medicamente proteolitice (alfachemotripsină, streptokinază) poate fluidifica în oarecare măsură puroiul gros, dar ele sînt deseori iritante local, putînd produce uneori și reacții adverse generale. În cazul utilizării lor, ele vor fi lăsate să acționeze local 4—6 ore, după care vor fi reaspirate cu acul.

Tratamentul local este continuat zilnic timp de 4—5 (7!) zile, urmărindu-se eficiența prin reducerea cantității și a gradului de purulență a lichidului și prin reducerea sau dispariția — pe frotiuri și culturi — a bacteriilor.

În caz de eșec parțial sau total, precum și în prezența unei fistule bronșice manifeste, se aplică neîntîrziat pleurotomia minimă cu drenaj aspirativ continuu, cu presiuni joase controlabile, cu o instalație de tip Béclaire. Se asociază spălături pleurale abundente sau instilații picătură cu picătură de soluție clorurosodică izotonică, cloramină 0,2—1%, clorhexidină *(Hibitane)* 0,02—0,05%, nitrat de argint 1/1 000—1/10 000 în apă distilată (foarte activ față de *Pseudomonas aeruginosa)* sau antibiotice conform antibiogramei. Acidul boric este contraindicat, fiind inactiv și putînd produce — prin resorbție locală — fenomene adverse severe. În cazurile cu evoluție favorabilă, infecția și punga pleurală sînt lichidate în 1—2 săptămîni.

În caz de eșec, precum și în pleureziile închistate de la început, este

indicată pleurotomia largă cu deschiderea cavităţilor închistate şi îndepărtarea falselor membrane şi a ţesuturilor devitalizate.

În prezenţa unor simfize pleurale groase şi întinse, cu limitare funcţională importantă respiratorie, se practică decorticarea — asociată eventual cu exereză pulmonară parţială — preferabil după cîteva săptămîni de la rezolvarea infecţiei. Excepţional — pentru suprimarea unei cavităţi pleurale ireductibile prin celelalte metode — este indicată toracoplastia.

În toate cazurile se aplică sistematic, după rezolvarea infecţiei, kineziterapia respiratorie controlată, pentru a diminua prin reeducare respiratorie sechelele lezionale şi funcţionale.

La toţi bolnavii se aplică şi tratamentele nespecifice adecvate cazului respectiv: corectarea stării de nutriţie, a tulburărilor metabolice, proteinice, hidroelectrolitice, respiratorii etc.

8

INFECȚIILE TUBULUI DIGESTIV

Tubul digestiv poate prezenta infecții variate la oricare din nivelurile sale. Unele dintre ele sînt infecții primare, în timp ce altele sînt suprainfecții pe fondul unor alte boli neinfecțioase. Etiologia acestor infecții cuprinde toate categoriile de microorganisme patogene și potențial patogene. Dat fiind că extremitățile tubului digestiv sînt în mod normal populate de o foarte bogată floră saprofită, diagnosticul microbiologic și terapia acestor infecții se lovește de unele dificultăți. Pentru evitarea erorilor ce pot decurge, trebuie cunoscute unele *date generale asupra florei digestive normale, precum și asupra etiopatogeniei, a metodelor de diagnostic de laborator și a terapiei etiotrope ale acestor boli.*

8.1. FLORA NORMALĂ A TUBULUI DIGESTIV

Cunoașterea florei normale a tubului digestiv are importanță practică din mai multe puncte de vedere. În interpretarea examenelor bacteriologice ale produselor prelevate de la diverse niveluri, simpla găsire a unor exponenți ai florei normale nu are nici o semnificație (de exemplu, găsirea unor streptococi *viridans* în cultura din exsudatul faringian, a unor colibacili sau protei în coprocultură etc.). Doar aprecieri cu caracter cantitativ și, mai ales, introducerea în raționament și a altor factori (clinici, epidemiologici) pot ajuta interpretarea. Pe de altă parte, infecțiile formațiilor anatomice adiacente (dinți, glande salivare, căi biliopancreatice, peritoneu, sinusuri, aparat respirator, urogenital etc.), precum și cele ale plăgilor accidentale sau operatorii din vecinătatea tubului digestiv sînt produse aproape întotdeauna de diverși membri ai florei digestive normale.

La naștere, tubul digestiv este steril, dar, în primele ore care urmează, el este colonizat cu diverse microorganisme provenite din flora normală de pe mucoasele și tegumentele mamei, ale persoanelor din jur și mai ales din alimente. Aceasta este *flora rezidentă*, care persistă întreaga viață și care,

deşi nu este esenţială ei, contribuie cert — dar încă imperfect cunoscut — la menţinerea funcţiilor vitale normale. Astfel, ea participă la procesul digestiei şi absorbţiei alimentelor, la sinteza necesarului de vitamină K, la transformarea sărurilor şi pigmenţilor biliari şi — mai ales — la împiedicarea proliferării, periculoase pentru gazdă, a *florei tranzitorii*, oportuniste sau patogene, prin mecanismul de interferenţă bacteriană (producere de bacteriocine, cum sînt colicinele şi piocinele, produse de *E. coli* şi respectiv *Pseudomonas* ş.a.).

Flora rezidentă digestivă, prezentă în mod normal doar la extremităţile tubului digestiv, mai ales în zona sa terminală, are o compoziţie foarte complexă, cuprinzînd cu precădere bacterii aerobe şi anaerobe, dar şi fungi, protozoare, virusuri. Structura şi cantitatea ei este relativ stabilă la un anumit individ. Variaţii normale în această compoziţie se înregistrează în raport cu vîrsta, cu obiceiurile alimentare şi sanitare, cu zona geografică etc. Această floră formează un *sistem ecologic echilibrat* (eubioză), care însă se poate dezechilibra în anumite împrejurări — prin proliferarea excesivă a unor microorganisme, în detrimentul celorlalte (disbioză).

Cavitatea bucofaringiană şi conţinutul său (limbă, gingii, dinţi, palat, amigdale, salivă) găzduiesc o varietate foarte mare de microorganisme, în care însă predomină cele aerobe şi mai ales cocii. Astfel, se găsesc în mod obişnuit, chiar şi la copiii mici, diverşi streptococi (mai ales *viridans*, enterococi, dar şi betahemolitici şi anaerobi), pneumococi, stafilococi, neiserii (diplococi gramnegativi), lactobacili, difteroizi. După apariţia dinţilor şi o dată cu înaintarea în vîrstă, flora normală se diversifică şi mai mult, începînd să se găsească anaerobi *(Fusobacterium, Actynomyces, Bacteroides*, vibrioni, lactobacili, *Veillonella)*, bacili gramnegativi enterali *(Escherichia coli, Klebsiella-Enterobacter)*, alţi bacili gramnegativi *(Haemophilus)*, fungi *(Candida)*, micoplasme, protozoare.

Această floră bogată şi variată apare foarte frecvent în examenele bacteriologice (mai ales pe frotiuri şi mai puţin pe culturile pe mediile aerobe uzuale — din cauza cerinţelor nutritive speciale ale multora dintre aceste microorganisme), făcînd foarte dificilă interpretarea rolului patogen pe care cîteodată îl pot avea.

Esofagul nu are o floră normală rezidentă, dar conţine germenii proveniţi din orofaringe şi din gură (floră tranzitorie).

Stomacul cu aciditate normală conţine microorganisme tranzitorii provenite din orofaringe şi din alimente; cele mai multe dintre ele însă nu pot supravieţui. *À jeun*, flora gastrică atinge maximum 10^3 microorganisme/ml conţinut (germeni rezistenţi la aciditate ca: lactobacili, streptococi, fungi), iar postprandial, pînă la maximum 10^6/ml, predominînd flora orală.

Intestinul proximal conţine o floră tranzitorie de tip oral (mai ales grampozitivă aerobă), dar — datorită mediului care devine alcalin — începe să permită existenţa unei flore rezidente tot mai abundente. În duoden se pot găsi pînă la 10^6 microorganisme/ml conţinut, iar în jejun şi porţiunea proximală a ileonului se pot găsi pînă la 10^8 microorganisme/ml, predominînd enterococii şi lactobacilii, atîta vreme cît pH-ul se menţine 5—6,5.

Ileonul distal conţine o floră rezidentă de tip fecal, ce pătrunde retrograd prin valvula ileocecală, atingînd concentraţii de pînă la 10^4—10^5 microorganisme/ml conţinut.

Cecul şi colonul, prin condiţiile oxidoreductoare scăzute de aici, permit existenţa unei masive flore rezidente, în care anaerobii sînt de 500—1 000 de ori mai numeroşi decît aerobii. Concentraţia atinge 10^{10}—10^{11} microorganisme/g de fecale, constituind pînă la 20% din greutatea fecalelor.

Flora anaerobă este în general încă prea puţin studiată ca rol fiziologic local, cît şi ca rol patogen atunci cînd pătrunde în alte zone. Ea cuprinde germeni foarte variaţi, dintre care cei mai importanţi sînt speciile de *Bacteroides* (denumite anterior şi *Ristella)*, *Fusobacterium* (nume vechi, *Sphaerophorus)*, *Actinomyces. Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, streptococi anaerobi, lactobacili.

Flora aerobă este formată preponderent din bacili gramnegativi, în primul rînd *E. coli*, dar uneori şi *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa.* Mai există şi coci grampozitivi (enterococi, streptococi *viridans*, stafilococi), precum şi bacili grampozitivi (corinebacterii), micoplasme, micobacterii ş.a.

Flora rezidentă mai poate cuprinde fungi *(Candida* ş.a.), variate protozoare *(Giardia*, *Entamoeba coli* ş.a.) şi unele virusuri (enterovirusuri, adenovirusuri, reovirusuri, rotavirusuri ş.a.).

În general, flora normală a tubului digestiv este foarte complexă şi cuprinde cam aceleaşi microorganisme pe tot traiectul său, în cantitate totală şi proporţională diferită, în funcţie de segmentul considerat *(fig. 8.1.)*. Astfel, există o *floră de tip oral*, localizată în gură, faringe, esofag, stomac şi intestin proximal, şi o *floră de tip fecal*, localizată în intestinul terminal (tabelul 8.I.).

Tabelul 8.I.

Flora normală digestivă. Principalii componenţi, repartiţia şi rolul lor patogen

Microorganisme	Tipul florei (cantitate relativă)		Intensitatea rolului potenţial patogen	
	Orală	Fecală	În tubul digestiv	În alte regiuni
Aerobe	+++	++	+	+/+++
Bacili gramnegativi enterali *(E. coli, Klebsiella-Enterobacter, Proteus, Pseudomonas* ş.a.)	+	+++(↘)	+	+++
Alţi bacili gramnegativi *(Haemophilus)*	+	—	—	+
Coci grampozitivi *(Streptococcus, Stafilococcus)*	+++	+(↗)	+	+++
Fungi *(Candida)*	+	+	+	±
Anaerobe	+	+++	—/+	++/+++
Bacili gramnegativi nesporulaţi *(Bacteroides, Fusobacterium)*	+	+++	—	++/+++
Bacili grampozitivi nesporulaţi *Lactobacillus, Eubacterium, Bifidobacterium, Actinomyces* ş.a.)	+	++(↗)	—	—
Bacili grampozitivi sporulaţi *(Clostridium)*	—	+	+	++
Coci grampozitivi *(Peptococcus, Peptostreptococcus, Streptococcus* ş.a.)	++	++	—	++/+++

În paranteză: situaţia la sugari (↗ = proporţional mai mulţi, ↘ = proporţional mai puţini)

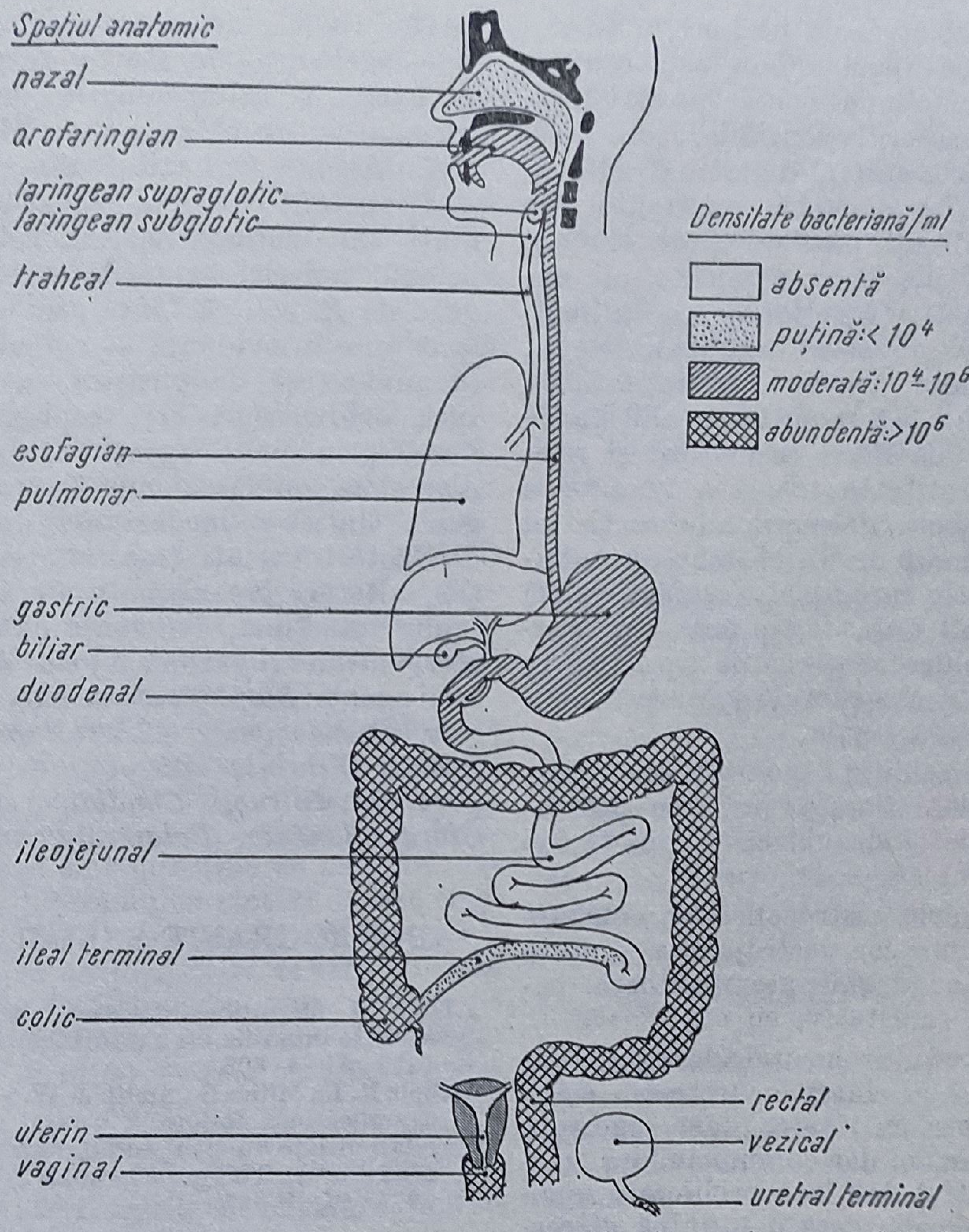


Fig. 8.1. — *Densitatea florei normale în tracturile digestiv, respirator, genital și urinar.*

8.2. MODIFICĂRILE PATOLOGICE ALE FLOREI TUBULUI DIGESTIV

În afara variațiilor normale cantitative și calitative amintite anterior și care nu afectează sănătatea, există o serie de modificări ale florei normale care antrenează tulburări digestive.

Uneori există doar *modificări cantitative ale florei normale*, cu proliferarea excesivă a unor categorii de microorganisme în detrimentul celorlalte, cu apariția de tulburări digestive.

Bolile severe de fond, cu variate grade de imunodeprimare, se însoțesc de modificări cantitative și calitative ale florei normale digestive care determină stomatite, parotidite, diaree etc.

Antibioticoterapia prelungită cu antibiotice cu spectru larg sau cea cu lincomicină/clindamicină poate inhiba mult bacteriile sensibile, locul acestora din ecosistemul digestiv fiind ocupat de alte bacterii rezistente (de exemplu: fungi, piocianici, protei etc.).

Obstrucţiile unor segmente ale tubului digestiv (funcţionale, ca în ileus, acalazie, colopatie funcţională etc., sau organice, ca în diferite tumori, diverticuli etc.) modifică condiţiile de existenţă ale florei tranzitorii şi rezidente. Cantitatea totală a florei este mult crescută deasupra obstrucţiei şi mai puţin sub ea. În obstrucţiile tubului digestiv proximal (esofag, pilor) creşte mult flora de tip oral, dar începe să prolifereze şi cea de tip fecal, în timp ce, în obstrucţiile joase predomină net flora fecală.

În hipoaciditate gastrică sau rezecţie gastrică, flora tranzitorie proliferează dar — de obicei — nu devine rezidentă.

În fistulele gastrocolice (complicaţie a anastomozelor gastrojejunale), flora din stomac devine asemănătoare, calitativ şi cantitativ, cu cea fecală.

Intervenţiile chirurgicale importante făcute pe intestin (rezecţii mari, anastomoze cu lăsarea unor segmente nefuncţionale, dar comunicînd cu tractul digestiv) duc la o proliferare mare a florei fecale, care determină diareе, stare toxică, malabsorbţie.

Bolile inflamatorii cronice digestive cu etiopatogenie obscură (rectocolita ulceroasă, boala Crohn) determină o proliferare a florei aerobe, în detrimentul celei anaerobe.

Alteori, flora normală intestinală este invadată de *microorganisme exogene cu patogenitate digestivă marcată* care găsesc uneori condiţii prielnice de dezvoltare. Aceasta duce la îmbolnăvire (boli diareice sau/şi sistemice) şi — alteori — la starea de purtător şi excretor asimptomatic de aceşti germeni patogeni, pe o perioadă variabilă. Agenţii infecţioşi digestivi cei mai constant patogeni şi mai bine studiaţi sînt salmonelele, shigelele, vibrionii holerici, tipurile enteropatogene de *E. coli*, *E. histolitica* şi — recent puse în evidenţă — rotavirusurile (denumite şi duovirusuri, astrovirusuri, orbivirusuri care reprezintă, se pare, principalii agenţi etiologici ai diareelor copiilor mici). Cu rol patogenic digestiv inconstant, depinzînd de factori variaţi (masivitatea infecţiei, alterări preexistente ale ecosistemului intestinal, deficienţe de apărare a organismului gazdă ş.a.) sînt şi următorii agenţi: *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Aeromonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemoliticus*, *Candida albicans*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli* ş.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

J.L.F. — Microflore digestive et gastroentérite infantile, Sem. Hôp. Paris, 1975, *51*, 1 306.

Nichols R. L., Miller B., Smith J. W. — Septic complications following gastric surgery: relationship to the endogenous gastric microflora, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 367.

8.3. INFECŢIILE DENTARE

Boli foarte frecvente, infecţiile dentare au cîteva caractere comune care influenţează atitudinea generală de diagnosticare şi terapeutică.

Diagnosticul se pune precoce, infecţiile acute fiind de cele mai multe ori dureroase. Excepţie fac unele abcese dentare cu evoluţie torpidă. De ase-

menea, granuloamele cronice periapicale au deseori o simptomatologie redusă.

Aceste infecţii se produc deseori în spaţii închise (pulpa dentară, ţesutul periapical), relativ greu drenabil spontan, dar uşor de drenat prin intervenţii stomatologice care constituie principalul tratament.

Etiologia acestor infecţii este de obicei mixtă, cu flora normală orală, formată din bacterii aerobe (coci grampozitivi, şi mai ales bacili gramnegativi) şi anaerobe (care dau mirosul putrid de gangrenă pulpară). Sensibilitatea la antibiotice a acestor bacterii este deseori redusă, astfel încît ele sînt mai bine influenţate local de antiseptice decît de antibiotice, chiar dacă acestea sînt bactericide.

Terapia antibacteriană sistemică are de obicei rol secundar faţă de drenajul stomatologic, atît în infecţiile acute, cît — mai ales, — în cele cronice. Indicaţiile ei sînt infecţiile cu caracter extensiv şi terenul cu factori de risc crescut (cardiaci valvulari, vîrstnici ş.a.). Alegerea antibioticelor se face pe bază logică, preferîndu-se cele active pe bacili gramnegativi aerobi şi anaerobi şi — eventual — cele care se concentrează în salivă.

Pulpita acută se tratează prin dezobstruare stomatologică, „sterilizare“ cu antiseptice locale şi obturare definitivă.

Abcesul periapical nedrenat spontan sau drenat insuficient se incizează, antibioticele fiind de obicei inutile în această situaţie. În abcesele depistate foarte precoce, precum şi în cele însoţite de celulită întinsă, se administrează sistemic antibiotice, preferînd penicilină G, eritromicină, tetraciclină sau cotrimoxazol.

Abcesul planşeului bucal („angina Ludwig“) este deseori de origine dentară. Bombarea foarte dureroasă a regiunii sublinguale, disfagia, uneori dispneea, febra mare permit diagnosticul. Etiologia este de obicei streptococică şi — ca atare — penicilina G în doze mari este cea mai indicată. Obstrucţia respiratorie importantă poate face necesar drenajul chirurgical, asociindu-se la nevoie şi traheostomia.

Osteomielita maxilară se tratează chirurgical, făcîndu-se eforturi de a izola bacteriile din focarul osos, pentru alegerea mai corectă a antibioticelor.

Granulomul cronic periapical se poate asana numai chirurgical.

Profilaxia bacteriemiei în cursul extracţiilor şi a altor tratamente stomatologice la bolnavii cu risc crescut se face administrînd imediat înainte şi încă 2—3 zile după intervenţie, la interval de 6—8 ore, penicilină G 1 600 000 U.I./24 ore intramuscular (sau ampicilină 3 g/24 ore per oral), asociată cu streptomicină sau kanamicină 1 g /24 ore.

8.4. STOMATITELE ACUTE

Stomatitele acute sînt boli caracterizate printr-o inflamaţie a mucoasei orale, a gingiilor şi a limbii, traduse clinic prin roşeaţă, vezicule, ulceraţii sau depozite aderente. Ele sînt de etiopatogenie infecţioasă şi neinfecţioasă.

8.4.1. STOMATITELE NEIFECŢIOASE

Stomatitele neinfecţioase au cauze foarte variate: traumatisme (muşcătură greşită, lucrări dentare defectuoase, căldură excesivă), toxice (mercur, plumb, bismut), metabolice (insuficienţă renală), caustice (dezinfectante prea concentrate), carenţiale (vitamine din gru-

pul B, acid folic, fier), hemopatii (leucemie, pancitopenie), imunologice (stomatita aftoasă recidivantă — a nu se confunda cu febra aftoasă care este o boală virală) sau necunoscute (pemfigus vulgar, sindromul mucocutanat Stevens-Johnson, boala Behçet).

Leziunile orale se suprainfectează cu flora normală orală, dar aceasta nu modifică de cele mai multe ori evoluția proprie a bolii de fond.

Diagnosticul se face pe baza anamnezei, examenului local și general și pe urmărirea evoluției. Examenul hematologic este obligatoriu pentru depistarea unei eventuale hemopatii maligne. Frotiurile și culturile din leziuni sînt de obicei nesemnificative, ele evidențiind flora bacteriană și micotică normală orală care de obicei nu are semnificație etiologică.

Terapia este aceea a bolii de fond. Antibioticele sînt de obicei contraindicate, favorizînd invazia micotică. Igiena bucală, evitarea alimentelor iritante — la nevoie analgezice sau anestezice locale — completează tratamentul. Antisepticele locale (guanotiazona — *Faringosept*, *Dequalinium)* pot avea uneori un efect favorabil. Uneori sînt utile tabletele de supt conținînd enzime proteolitice, care favorizează îndepărtarea țesuturilor devitalizate.

8.4.2. STOMATITELE INFECȚIOASE

8.4.2.1. GINGIVOSTOMATITA ACUTĂ HERPETICĂ

Este produsă de infecția primară cu *Herpesvirus hominis* tip 1, mai ales la sugar, unde evoluează uneori foarte grav, cu generalizare. Infecția herpetică recidivantă (la copii mai mari și adulți) cuprinde de obicei doar buzele și joncțiunea mucocutanată.

Diagnosticul se pune clinic pe prezența de vezicule pe mucoasa orală, gingii, buze, dureri locale accentuate, halitoză, adenopatie cervicală, la care se adaugă fenomene generale, uneori accentuate (febră, curbatură). Veziculele se ulcerează rapid și vindecarea survine în 1—2 săptămîni. Uneori se produc suprainfecții. Metodele virologice se întrebuințează doar în cazurile grave, la sugar, unde se poate izola virusul din diferite organe la necropsie. Pe fundul veziculelor proaspete se pot găsi celule gigante multinucleate, caracteristice infecțiilor produse de herpesvirusuri.

Terapia este simptomatică — locală și generală — și de evitare a suprainfecțiilor bacteriene prin măsuri de igienă și — eventual — prin antiseptice orale. La sugar se face o terapie intensivă, eventual asociind — cu rezultate incerte și uneori cu accidente — iododesoxiuridina (IDU) sau, se pare mai avantajos, adeninarabinozida (Ara-A). Boala fiind contagioasă pentru copii, se iau măsuri de profilaxie nespecifică (izolare, curățenie, dezinfecție etc.).

8.4.2.2. HERPANGINA

Herpangina este o infecție produsă mai ales de virusuri *Coxsackie A*, dar și de unele virusuri *Coxsackie B* și *echo*. Apare mai ales la copii pînă la 7 ani, uneori în mici epidemii.

Diagnosticul se face pe găsirea a 15—20 de vezicule de 1—2 mm diametru, puțin dureroase, situate cu precădere pe polul orofaringian posterior, pe un fond congestiv difuz. Foarte rar se găsesc cîteva vezicule pe organele genitale sau pe tegumente. Manifestările generale sînt moderate și durează 1—2 zile. Investigațiile virusologice ale exsudatului faringian

și al materiilor fecale, precum și cele serologice sînt indicate doar în izbucniri epidemice.

Terapia este simptomatică.

8.4.2.3. BOALA GURII, MÎINILOR ȘI PICIOARELOR

Este o infecție ușoară, uneori epidemică, a copiilor pînă la 10 ani, produsă de virusuri *Coxsackie A* tip 16, mai rar tip 10 și 5.

Diagnosticul prezumtiv este epidemiologic și clinic: vezicule de 1—8 mm, puține la număr, situate oriunde pe mucoasa bucofaringiană, însoțite uneori de febră mică ce durează cîteva zile. Inconstant apar vezicule de 4—5 mm diametru, în număr mic pe dosul degetelor și marginea călcîielor, mai rar pe palme și plante. Diagnosticul etiologic poate fi precizat prin examene virusologice și serologice.

Terapia este de obicei inutilă, vindecarea survenind spontan.

8.4.2.4. FEBRA AFTOASĂ

Febra aftoasă este o zoonoză a vitelor mari și mici, transmisă foarte rar omului, în urma unui contact strîns cu animalele bolnave (excrețiile și tegumentele lor, consumul de lapte sau carne insuficient tratate termic). Boala este produsă de un virus specific, neavînd nici o legătură cu stomatita aftoasă recidivantă, boală cu etiopatogenie obscură, posibil imunologică.

Diagnosticul se bazează în special pe criterii epidemiologice. Dată fiind raritatea bolii la om, chiar în prezența acestor criterii, diagnosticul se va pune cu prudență. După 2—3 zile de manifestare a unor fenomene infecțioase generale, apar vezicule pe mucoasa orală, limbă, buze și uneori interdigital, pe palme și plante. Boala evoluează de obicei ușor, dar vindecarea leziunilor se produce numai după 2—3 săptămîni, fără a lăsa cicatrice. Confirmarea etiologiei se face serologic sau prin izolarea virusului din vezicule.

Terapia este simptomatică.

8.4.2.5. GINGIVOSTOMATITA ULCERONECROTICĂ

Denumită și infecția Vincent, această boală este produsă de o asociere de anaerobi (fuzobacterii, *Bacteroides*, vibrioni, spirochete și altele) care sînt germeni nepatogeni în mod normal. Boala se produce în prezența unor factori favorizanți, ca: existența unor necroze epiteliale prin infecție virală (de ex. herpes), o igienă defectuoasă, o reactivitate antiinfecțioasă anormală, subnutriție. Rareori apar izbucniri epidemice, mai ales printre copii. Aceeași asociere fuzospirilară poate produce angine ulceronecrotice, de obicei unilaterale, infecții ale unor ulcere ale membrelor, ale mușcăturilor de om, sau poate apărea în bronșiectazii.

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic: leziuni ulcero-necrotice sîngerînde și dureroase ale gingiilor, mai ales ale papilelor interdentale, halitoză putridă, adenopatie satelită. Febra există doar dacă leziunea este extensivă la țesutul gingival din jur, la părțile moi și osoase ale regiunii maxilofaciale *(noma)* sau la amigdale (angina ulceronecrotică Plaut-Vincent). Boala se poate vindeca spontan; alteori recidivează sau evoluează prelungit.

Frotiurile din țesuturile necrozate evidențiază o cantitate mare de fuzospirili, fapt care are o semnificație relativă, dat fiind că aceste microorganisme se pot găsi în gură și la persoane sănătoase.

Terapia se face cu metronidazol 250 mg×3/24 ore, supt înainte de a fi

înghițit, sau cu penicilină G 1 200 000 U.I. / 24 ore sau cu tetraciclină 1—2 g/24 ore, toate administrîndu-se o perioadă de timp de 7—10 zile. Se adaugă igiena locală, tablete de supt cu enzime proteolitice, detartrajul dinților, tratamentul bolilor de fond. Pierderile mari de substanță care se pot înregistra în *noma* — boală foarte gravă, care actualmente este aproape complet dispărută — trebuie corectate prin plastii chirurgicale.

8.4.2.6. STOMATITA CANDIDIAZICĂ

Denumită și *muguet*, această stomatită se întîlnește frecvent la persoanele cu reactivitate scăzută (sugari, vîrstnici, bolnavi cu boli severe de fond), precum și în cursul tratamentelor cu antibiotice, mai ales cu cele cu spectru larg de acțiune, dar și cu penicilină G.

Diagnosticul este în primul rînd clinic. Infecția se poate manifesta prin usturimi ale mucoasei orale, a amigdalelor și a limbii, prin congestia acestor mucoase. Mai frecvent — există depozite, albicioase, uneori confluente, ușor sau mai greu detașabile și care pot fi lipsite de simptome. Mai rar, infecția poate cuprinde vălul, esofagul, bronhiile sau poate interesa plicile cutanate, organele genitale feminine sau regiunea perianală.

Examenul frotiurilor evidențiază mase încîlcite de micelii și levuri. Culturile pe mediul Sabouraud nu au valoare diagnostică în lipsa semnelor clinice, deoarece *Candida* se găsește — în cantitate mică — și pe mucoasele normale. Acordarea unei semnificații simplelor culturi poate duce la diagnosticul eronat de candidiază, la tratamente prelungite, inutile și la crearea unei obsesii bolnavului.

Terapia se face cu nistatină *(Stamicin)*, sub formă de pulbere, suspensie apoasă sau în glicerină, aplicată local de cîteva ori pe zi și apoi înghițită, pentru a influența și eventuala extindere digestivă. Înghițirea tabletelor întregi are efect doar pe candidiaza tubului digestiv inferior, deoarece medicamentul este neresorbabil. Asocierea sistematică a antimicoticelor (nistatină, amfotericină B) la terapia cu antibiotice cu larg spectru de acțiune nu s-a dovedit utilă. Gargara cu soluție de bicarbonat de sodiu are efect curativ foarte slab, ca și badijonatul cu soluție de violet de gențiană.

Profilaxia se face prin menținerea igienei orale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Cawson R. A., McSwiggan D. A. — Outbreak of hand—foot and mouth disease in dental hospital, O r a l S u r g., 1969, *27*, 45. 4.

* * * — Foot-and mouth disease in uman, L a n c e t, 1967, *1*, 994.

Nahmias A. J., Roizman B. — Infection with H e r p e s s i m p l e x viruses 1 and 2 (Third of three parts), N e w E n g l. J. M e d., 1973, *289*, 781.

* * * — Reccurent oral ulceration, B r i t. m e d. J., 1974, *3*, 757.

Southam J. C. și colab. — Oral herpetic infection in adults: clinical, histologic and cytologic features, B r i t. J. D e r m. 1968, *80*, 248.

8.5. INFECȚIILE GLANDELOR SALIVARE

8.5.1. OREIONUL

Oreionul este cea mai frecventă dintre bolile glandelor salivare. Virusul urlian produce o infecție sistemică care determină localizări fie succesive (de ordine variată), fie concomitente, în glandele salivare, gonade, pancreas, meninge, tiroidă, timus etc. Boala, apare sub formă sporadică, sau — mai rar — în epidemii.

Diagnosticul clinic se pune pe apariția, după o incubație de cca 3 săptămîni, a unui sindrom infecțios general inconstant, de obicei moderat, și a unor tumefacții asimetrice, dureroase, ale unor glande salivare, mai frecvent ale parotidei. Tegumentele care acoperă glanda interesată sînt întinse, uneori ușor congestionate, și se poate percepe un edem gelatinos care înconjoară glanda. Orificiul canalului Stensen este congestionat, proeminent și lasă să se scurgă la presiunea exercitată de parotidă o salivă de aspect normal. După cîteva zile, tumefacția glandei afectate începe să regreseze și pot apărea noi determinări glandulare.

Interesarea testiculului este însoțită de o creștere importantă a febrei, de frison și tumefacția foarte dureroasă a unui testicul, eventual și a epididimului.

Determinarea meningiană clinică este rară și are aspectul unei meningite benigne cu lichid clar. Numărul de celule din lichidul cefalorahidian este aproape constant crescut la cîteva zeci, mai rar la cîteva sute/mm^3, chiar în lipsa sindromului meningian.

Determinarea pancreatică subclinică — manifestată prin creșterea amilazelor serice — este frecventă, dar cea clinică (dureri abdominale superioare, în bară, diaree) este rară.

Mult mai rar se întîlnesc tiroidite, ovarite, hepatite discrete, miocardite, trombocitopenii. Uneori, la 2—3 săptămîni de la început, apare o poliartrită ce interesează mai ales articulațiile mari și se vindecă total în cîteva săptămîni.

Laboratorul ajută de obicei diagnosticul prin investigații nespecifice: dozarea amilazelor în ser și urină, examenul lichidului cefalorahidian. Rareori este necesară izolarea virusului din L.C.R., sînge, salivă sau practicarea reacțiilor serologice. Intradermoreacția cu virus ucis este de tip hipersensibilitate întîrziată și are valoare diagnostică mică.

Terapia este simptomatică: analgezice, dietă ușoară. Repausul la pat este indicat pe perioada febrilă. Extinderea sa nu previne determinările urliene ulterioare. În orhită, prednisonul — administrat dimineața în doză unică de 60 mg/24 ore timp de cîteva zile succesiv, apoi la fiecare 2 zile — influențează net favorabil boala. În celelalte determinări, corticoterapia nu are același efect, putînd produce uneori o recrudescență a fenomenelor la întrerupere. Estrogenii, punga cu gheață pe testicule, suspensorul au efecte mult mai puțin evidente. Toate antibioticele sînt ineficiente.

Profilaxia se face prin mijloace nespecifice. Se recomandă izolarea pe timp de 2 săptămîni. Vaccinul viu atenuat este foarte eficace. Este recomandat adolescenților și tinerilor, mai ales în colectivități. Imunoglobulinele specifice — și nu cele standard — administrate în primele zile ale incubației previn orhita, nu întotdeauna și afectarea glandelor salivare.

8.5.2. PAROTIDITELE SUPURATE

Apar de obicei ca o complicație a unor boli grave de fond (insuficiență renală cronică, diabet zaharat, neoplasme, operații etc.). Infecția este favorizată de o igienă orală defectuoasă, de scăderea secreției salivare prin deshidratare și de deprimarea reactivității antiinfecțioase. Uneori, este o complicație, cîteodată recidivantă, a sindromului Sjögren și a litiazei salivare.

Diagnosticul clinic se face prin constatarea unei tumefacții parotidiene, uneori foarte dureroasă, alteori — la bolnavii grav anterior — puțin dure-

roasă. Fenomenele infecțioase generale sînt variabile ca intensitate. La exprimarea glandei, pe canalul Stensen se poate scurge o secreție purulentă, în care frotiul și culturile evidențiază bacteria în cauză, de obicei stafilococ, dar uneori bacili gramnegativi aerobi sau anaerobi.

Terapia de elecție se face cu antibiotice alese după examenul bacteriologic. Oxacilina, eritromicina, cotrimoxazolul sînt cele mai întrebuințate. Incizarea parotidei nu este de obicei necesară. În unele inflamații cronice ale glandelor, în care se cultivă pneumococ din saliva recoltată prin cateterismul canalului Stensen, antibioticoterapia nu pare a fi eficace.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Thibault J. C., Comissionat Y., Lepoivre M. — Les parotidites, Cah. Col. Méd., 1969, *10*, 797.

8.6. INFECȚIILE INTESTINALE

Infecțiile intestinale sînt cele mai frecvente infecții ale omului, după cele respiratorii.

De o gravitate mică în general, ele pot produce însă și îmbolnăviri cu o mortalitate ridicată la sugari și copii mici, bătrîni, operați, în focarele de toxiinfecții alimentare și în epidemiile de holeră sau de dizenterie.

Manifestarea lor clinică principală este *sindromul de diaree acută*, însoțit — în formele severe — de *sindromul de deshidratare* cu intensitate variată.

Atitudinea actuală practică în diagnosticarea, terapia și profilaxia acestor infecții se bazează pe unele date de fiziologie etiologie, patogenie și epidemiologie care interesează multe specialități medicale și chirurgicale.

8.6.1. BOLILE DIAREICE ACUTE DE ORIGINE INFECȚIOASĂ

Diareele acute sînt principala formă clinică a infecțiilor tubului digestiv, cu incidență foarte mare și evoluție uneori foarte gravă.

8.6.1.1. PATOGENIA

Unele date de patogenie permit stabilirea unei corelații raționale între etiologie și aspectul clinic și explică unele aspecte de epidemiologie și de diagnostic de laborator ale diareelor acute.

Organismul-gazdă normal se apără foarte bine împotriva infecțiilor digestive. Această apărare este în primul rînd *locală*. Ea se datorește unor *factori antimicrobieni* ca: lizozimul din salivă, aciditatea gastrică, anticorpii intestinali (IgA secretorii, active pe bacteriile și virusurile patogene, dar doar în mică măsură pe enterotoxine) și — la sugari — anticorpii materni din lapte (activi, de exemplu, față de tulpinile de *E.coli* enteropatogen). Alt factor important de apărare îl constituie *motilitatea tubului digestiv* care contribuie la eliminarea florei normale tranzitorii și a excesului de floră rezidentă. În sfîrșit, un alt factor este *ecosistemul florei normale*, cu care germenii exogeni intră în competiție pentru spațiu și hrană. Unii cataboliți ai florei rezidente anaerobe din colon (acizii grași volatili cu lanț scurt și acizii acetic, propionic, butiric) au acțiune antibacteriană. Apărarea contra infecțiilor digestive beneficiază și de unii *factori generali*, mai puțin studiați, care — atunci cînd sînt diminuați (extremele de vîrstă, subnutri-

ția, debilitatea) — creează o tendință spre diaree.

Agenții infecțioși ai diareelor au o serie de *caractere de patogenitate* care concură la declanșarea bolii.

Doza minimă infectantă este foarte diferită pentru diferitele specii de bacterii. Ea este mică pentru *Shigella:* 10^1-10^2 (în colon pot atinge în cursul dizenteriei concentrații maxime de 10^7–10^9 bacili/ml de conținut!), fapt care explică posibilitatea transmiterii directe interumane. La alți germeni, doza minimă infectantă este mult mai mare: pentru *Salmonella* 10^5, iar pentru *E. coli* și *Vibrio cholerae* 10^8. Aceste infecții se transmit prin apă și alimente în care bacteriile respective s-au putut înmulți suficient, înainte de ingerare. Unele bacterii posedă o *enterotoxină (Shigella, Vibrio cholerae,* unii *E. coli* sau *Staphylococcus* ș.a.) variat termostabilă și care acționează direct pe epiteliul intestinal, activînd adenilciclaza, care determină creșterea conținutului celular de adenozinmonofosfat ciclic (AMP-C), stimulat și de prostaglandine.

Există apoi *variații de virulență* la diversele tulpini de *E. coli, Shigella, Salmonella.* La *E. coli* și *Shigella*, această virulență este în raport direct cu capacitatea lor de a adera pe unii receptori specifici de la suprafața mucoasei intestinale și de a pătrunde apoi în enterocite.

Tropismul variat pentru anumite niveluri ale tubului digestiv sau pentru anumite zone ale grosimii peretelui acestuia (epiteliu, *lamina propria* etc.) sînt alți factori diferențiali de patogenitate. *Rezistența variată la antibiotice*, deseori episomală, transmisibilă interbacterian, constituie un alt factor indirect de patogenitate.

Mecanismul producerii diareei constă în diverse modificări patologice produse de factorii menționați. Absorbția intestinală este scăzută și astfel lichidele ingerate și cele secretate de glandele anexe se acumulează în lumenul intestinal. Permeabilitatea mucoasei și a vaselor ei este crescută deseori, producîndu-se o exsorbție de lichide și de electroliți, la care se adaugă uneori și o creștere a cantității de secreții ale glandelor anexe. Prezența intraluminală a unei cantități crescute — ca urmare a tulburărilor de digestie și absorbție produse — a unor substanțe solubile, neresorbabile, crește local presiunea osmotică, atrăgînd cantități suplimentare de apă. În sfîrșit, motilitatea digestivă crescută scade și mai mult capacitatea de absorbție a mucoasei. Toate aceste mecanisme duc pînă la urmă la pierderea unei cantități crescute de apă și de electroliți care, adăugate la un aport scăzut datorită grețurilor, vărsăturilor sau opririi intenționate a ingestiei, duc la o hipovolemie și hipoelectrolitemie care ating proporții grave, mai ales în gastroenteritele acute ale sugarilor și în holeră.

Din punct de vedere *morfologic*, mucoasa digestivă este uneori nemodificată, dominînd patogenic tulburările funcționale (holeră). Alteori, mucoasa reacționează la diferitele noxe printr-un număr limitat de leziuni, evidențiate doar recent prin metoda biopsiilor. Astfel, se pot produce: adîncirea criptelor, cu aspect hipertrofic, scurtarea vilozităților, creșterea numărului de celule mucoase și inflamatorii, mitoze înmulțite în enterocite, anomalii în celulele absorbante.

Se pot distinge mai multe *tipuri patogenice de diaree acute de origine infecțioasă*, în funcție de locul de multiplicare a diverșilor agenți și de mecanismul prin care ei produc diareea. Acestor tipuri patogenice le corespund anumite aspecte clinice, caractere mi-

Diareele acute infecțioase. Tipuri

Tipul bolii și variantele	Agentul infecțios		
	Specia	Multiplicarea agenților (nivelul, intensitatea, diseminarea sistemică)[1]	Toxina (tipul, cantitatea)
1. Intoxicații alimentare de origine infecțioasă: Stafilococice Botulinice	*Staphylococcus aureus* *Clostridium botulinum*	alimente înainte de a fi ingerate +++ lumen intestinal ± diseminare sistemică—	enterotoxină +++ neurotoxină +++
2. Toxiinfecții alimentare	*Salmonella sp.* și alte enterobacteriacee, *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus* sp. *Clostridium perfringens* *Bacillus* sp.	alimente înainte de a fi ingerate +++ lumen intestinal + diseminare sistemică ±	enterotoxină ± idem idem idem
3. Diaree postantibiotice: — Stafilococice — Cu *Pseudomonas* — Cu *Proteus* — Colienterite — Candidiază intestinală — Colită pseudomembranoasă produsă de lincosanide	*Staphylococcus aureus* *Pseudomonas* sp. *Proteus* sp. *E. coli* enteropatogene *Candida albicans* dezechilibru ecologic intestinal	lumenul intestinului subțire și al colonului +++ epiteliu intestinal + (+++) diseminare sistemică ±	enterotoxină ++ enterotoxină ++, endotoxină + idem idem — ?
4. Holeră Diaree holeriforme: — Unele colienterite — Unele salmoneloze	*Vibrio cholerae* *E. coli* enteropatogene, toxigene, neinvazive *Salmonella* sp. de origine animală	lumen al intestinului subțire +++ epiteliu intestinal ± diseminare sistemică —	enterotoxină +++ idem idem
5. Dizenterie: — Shigeloze — Unele colienterite — Unele salmoneloze — Unele toxiinfecții alimentare	*Shigella* sp. *E. coli* enteropatogene invazive *Salmonella* sp. de origine animală *Vibrio parahaemolyticus*	epiteliu al colonului, ulcerații superficiale +++ epiteliu al intestinului subțire +++ diseminare sistemică —	enterotoxină + (endotoxină la *S. dysenteriae)* enterotoxină + idem idem
6. Salmoneloze, cele mai multe dintre ele	*Salmonella* sp. de origine animală	epiteliu și *lamina propria* ileală +++ diseminare sistemică ±	enterotoxină +

1. *Multiplicarea agenților.* Se referă la tipul respectiv al bolii și variantele sale, indiferent de etio-
2. *Agenți sugestivi.* Valoarea examenului bacterioscopic direct a fecalelor (eventual imunofluorescență): +++
3. *Terapia etiopatogenică* trebuie însoțită, în cazurile grave precedată, de o terapie nespecifică, adaptată la caz, care sau infecțios, terapia acidozei, dieta de cruțare, terapia simptomatică (spasmolitice, antiemetice, antipiretice, analge-

Tabelul 8.II.

patogenice, diagnostic rapid şi terapie

Materii fecale				Terapie etiopatogenică[3]
Macroscopic		Microscopic		
Aspectul	Cantitatea	Celule inflamatorii	Agenţi sugestivi[2]	
apos (sanguinolent) apos	+++ ±	leucocite ± (++)	— —	— Antitoxină botulinică, guanină
— apos, bilios	++(+++) ++ ++	polinucleare ±	la toate: — *Clostridium* + *Bacilllus* sp. +	Antibioticele sînt contraindicate, cu excepţia rarelor cazuri de diseminare sistemică. Antisepticele intestinale *(Saprosan, Mexaform)* au efect îndoielnic
la toate aspectul poate fi: apos, bilios, mucos, pseudomembranos, sanguinolent	+++(++)	leucocite +++ hematii +(+++)	*Staphylococcus* +++ *Candida* +++	Întotdeauna oprirea antibioticelor Antistafilococice de rezervă Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide Nistatin Colestiramin (corticosteroizi ±)
la toate: apos, fără fecale („zeamă de orez“)	+++	—	*V.cholerae* ++ *E. coli* enteropatogen ++ —	Tetraciclină, cloramfenicol, furazolidon Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide
la toate: apos, mucos, sanguinolent, purulent, fără fecale	+(+++)	polinucleare +++ hematii +(+++)	— — — —	Tetraciclină, cotrimoxazol, ampicilină etc. Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide Antibioticele sînt de obicei contraindicate
apos, bilios, mucos	++(+++)	polinucleare +	—	Antibioticele sînt de obicei contraindicate

logie.
mare, ++ medie, + mică, — absentă.
are un rol decisiv de cele mai multe ori: rehidratarea şi înlocuirea electroliţilor pierduţi, terapia şocului hipovolemic zice), terapia patogenică (antiprostaglandine, cum este acidul acetilsalicilic ş.a.).

Tipul bolii și variantele	Agentul infecțios		
	Specia	Multiplicarea agenților (nivelul, intensitatea, diseminarea sistemică)[1]	Toxina (tipul, cantitatea)
7. Febră tifoidă Febre paratifoide	*Salmonella typhi* *Salmonella paratyphi*, A, B, C (foarte rar și altele)	*lamina propria* ileală + plăci Peyer (necroză); ganglioni mezenterici +++ diseminare limfohematogenă ++	endotoxină + (++)
8. Gastroenterite virale: — G.e. acute, infecțioase, nebacteriene — „Boli minore" digestive — Diaree acute, steatoree	Orbivirusuri, coronavirusuri ș.a. Enterovirusuri (*Coxsackie*, *Echo*, polio) Reovirusuri	epiteliu gastrointestinal, *lamina propria*, țesuturi limfatice intestinale +++ diseminare limfohematogenă ±	—
9. Dizenterie amibiană	*Entamoeba histolytica*	lumen și epiteliu al colonului, ulcerații profunde „în buton" +++ diseminare portală, abces hepatic +	—

croscopice ale scaunelor și atitudinii terapeutice (*fig. 8.2.* și tabelul 8.II.).

1. În unele intoxicații alimentare, bacteriile se înmulțesc și produc *exotoxine* în alimente înainte ca acestea să fie ingerate și doar foarte puțin, ulterior, în intestin.

Enterotoxina termostabilă produsă de *Staphylococcus aureus* este absorbită în intestin și determină — după 1—6 ore de la ingestia alimentului contaminat — vărsături (prin iritația centrului vomitiv) și diaree apoasă cu leucocite puține.

Clostridium botulinum produce în alimente o neurotoxină puternică — relativ termostabilă — care, absorbită în intestin, produce după 3—36 de ore manifestări neurologice. Doar în unele cazuri apar și grețuri, vărsături și diaree fără leucocite în scaun.

Manifestări digestive și extradigestive, uneori asemănătoare, se produc și prin ingestia de toxine vegetale (ciuperca *Amanita phalloides*), de metale grele sau de alte toxine nebacteriene.

Terapia toxiinfecțiilor alimentare stafilococice constă în rehidratare. În botulism se neutralizează neurotoxina circulantă (ser antibotulinic), se antagonizează efectul toxinei (clorhidrat de guanină), se elimină toxina rămasă în tubul digestiv (purgative, clisme) și se aplică, la nevoie, terapie intensivă respiratorie. Antibioticele sînt ineficiente în ambele situații.

2. În toxiinfecțiile alimentare, boala este produsă de *multiplicarea masivă (peste 10^6/gram) în alimente*, înainte de ingestia lor, a unor bacterii, care, atunci cînd se află în cantitate mică sînt deloc sau doar foarte slab patogene. Multiplicarea lor ulterioară în intestin este limitată. În scaune nu se găsesc leucocite.

(Continuare) *Tabelul 8.II.*

Materii fecale				Terapie etiopatogenică[3]
Macroscopic		Microscopic		
Aspectul	Cantitatea	Celule inflamatorii	Agenți sugestivi[3]	
apos	±	mononucleare +(++)	— —	Cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol
apos, mucos	+(+++)	—	orbivirusuri (microscopie electronică) — —	—
apos, mucos, sanguinolent cu fecale	+(++)	polinucleare ++ hematii ++	*E. histolytica*	Metronidazol, tinidazol, tetraciclină

În aceste condiții, *Clostridium perfringens* produce diaree după 10—20 de ore de la ingestia alimentului contaminat, datorită enterotoxinei eliminate.

Unele salmonele multiplicate masiv în alimente produc diaree și manifestări sistemice după 1—2 zile.

Terapia de bază este și aici rehidratarea. Antibioticele sînt de obicei ineficiente.

3. *Diareele postantibioticoterapie cu spectru larg* (de obicei cu tetracicline, dar și aminoglicozide, cloramfenicol și altele) sînt produse prin dezechilibrarea ecosistemului florei intestinale normale, cu inhibarea bacteriilor rezidente sensibile și proliferarea exagerată a celor rezistente de origine endogenă și exogenă. Cea mai gravă este enterita stafilococică (sindromul holeriform sau enterocolita pseudomembranoasă) produsă de *Staphylococcus aureus*, mai ales de tip fagic III, secretor de enterotoxină. Scaunele numeroase sînt apoase-mucoase, uneori purulente sanguinolente, cu pseudomembrane sau mulaje intestinale și conțin leucocite, hematii și o cantitate enormă de stafilococi, ușor de evidențiat pe frotiuri. Bolnavul este febril, deshidratat, intoxicat și moare deseori în șoc. Forme mai ușoare pot fi produse de *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, fungi *(Candida albicans)*. Diareea produsă de lincosanide are o patogenie mai complexă — în mare parte încă obscură — și o gravitate deseori foarte mare.

Diaree grave asemănătoare apar uneori postoperator, la bolnavii care nu au primit antibiotice.

Terapia acestor diaree constă în întreruperea antibioticului declanșa-

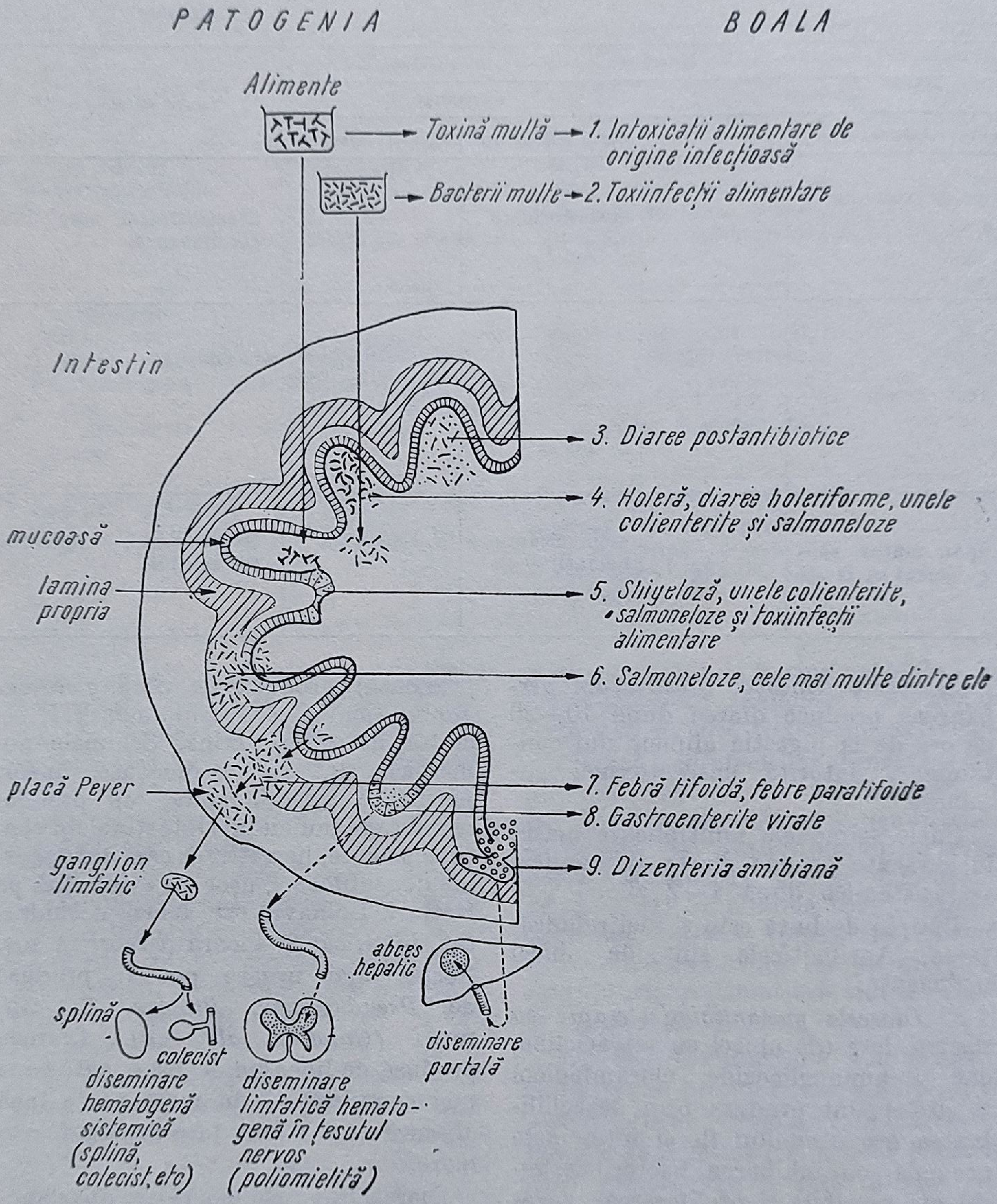


Fig. 8.2. — Diareele acute infecțioase. Tipuri patogenice.

tor, în deșocare și apoi administrarea unui alt antibiotic activ pe bacteriile excesiv proliferate.

4. În holeră, în unele diaree holeriforme, în gastroenterita produsă de unele tulpini de *E. coli* toxigene dar ne-

invazive și în diareele produse de unele salmonele de origine animală, bacteriile se alipesc de epitelii și *se înmulțesc în lumenul intestinului subțire* unde produc o *enterotoxină*, care determină o exsorbție importantă izotonică de lichide și electroliți. Rezultatul este producerea unei diaree apoase, cu concentrație de electroliți în scaune apropiată de aceea a plasmei. Boala este neînsoțită de leziuni morfologice, de apariția de leucocite în fecale și de febră.

Terapia principală constă în înlocuirea eficientă a apei și a electroliților pierduți. Antibioticele au un rol secundar: grăbesc sterilizarea intestinului (deci scad contagiozitatea) și scurtează uneori durata diareei (în holeră și colienterite). Ele pot avea însă efect nefavorabil în salmonelozele de origine animală.

5. *Shigella*, unii *E. coli* invazivi, dar netoxigeni, *Vibrio parahaemolyticus*, unele *Salmonella* de origine animală sînt moderat invazive. Ele *pătrund în mucoasa intestinului gros (Shigella) sau subțire (Salmonella) și în celulele epiteliale* unde se multiplică, producînd o reacție inflamatorie și leziuni celulare, care merg pînă la necroză cu ulcerații. Pătrunderea subepitelială este rară. *Shigella dysenteriae (Shiga)* produce și o enterotoxină (exotoxină) și o endotoxină, responsabile de lezarea celulelor epiteliale intestinale și a celulelor din sistemul nervos, participînd și în acest mod la producerea ulcerațiilor pe colon și producînd manifestări neurotoxice. În aceste diaree, scaunele conțin mult mucus, leucocite polinucleare și hematii, care îi pot da aspectul macroscopic purulent și/sau sanguinolent. Există și o reacție generală tradusă prin febră, nu prea mare și de scurtă durată, curbatură ușoară etc.

Terapia vizează, pe lîngă menținerea echilibrului hidroelectrolitic, și oprirea prin antibiotice a replicării microorganismelor din mucoasă.

6. Salmonelele de origine animală (netifice) și unele tulpini de *E. coli* au deseori capacitatea de a *trece prin mucoasa intestinului subțire și enterocite*, fără a le leza apreciabil, și de a produce o inflamație a țesutului conjunctiv submucos *(lamina propria)*. Aceasta determină apariția unei diaree apoase-mucoase, cu un număr moderat de leucocite polinucleare în scaun și cu manifestări infecțioase generale, de obicei, moderate. *Lamina propria* nu este decît foarte rareori depășită de salmonelele netifice (de origine animală).

Antibioticele nu influențează favorabil boala, ba chiar o pot prelungi și cresc incidența purtătorilor convalescenți.

7. Salmonelele tifice *(S. typhi, S. paratyphi A,B,C) depășesc lamina propria a intestinului subțire*. Ele pătrund succesiv în formațiunile limfoide ileale (pe care le tumefiază, le necrozează și le ulcerează), în ganglionii mezenterici și apoi — prin intermediul canalului toracic — în circulația sanguină sistemică. Rezultatul este producerea unei diaree inițiale, de mică amploare, cu prezența de celule mononucleare în scaun. Pe primul plan se situează însă manifestările sistemice datorite bacteriemiei: febră, sindrom encefalitic (starea tifică), splenomegalie etc.

Antibioticele reprezintă aici principala terapie.

8. Virusurile enterale *se atașează și pătrund în epiteliul intestinului subțire*, pe care îl lezează.

Enterovirusurile par să se localizeze și să se replice în epiteliul intestinal și în țesuturile limfoide din *lamina propria* și din plăcile Peyer, de unde

poate urma o diseminare la distanţă în ţesuturile nervoase şi în unele ţesuturi extranervoase. Diareea este aici inconstantă, discretă, scurtă, apoasă, însoţită sau nu de uşoare manifestări infecţioase sistemice. Aceasta constituie una din formele obişnuite ale „bolii minore", care doar rareori este urmată, după un interval de cîteva zile, de „boala majoră" cu determinări neurologice.

Cele mai frecvente cazuri de gastroenterită acută infecţioasă nebacteriană infantilă — boală întîlnită uneori şi la adult şi deseori foarte gravă — sînt produse de o serie de virusuri recent descrise. Cele mai importante sînt rotavirusurile (denumite şi orbivirusuri, duovirusuri, astrovirusuri şi cu alte denumiri încă provizorii). Mai rar, aceste diareee sînt produse de alte virusuri, asemănătoare cu reovirusurile şi cu coronavirusurile, precum şi de calicivirusuri. Toate aceste virusuri sînt înrudite din multe puncte de vedere cu unele virusuri patogene pentru animale, la care produc „diareea viţeilor", „diareea felinelor" ş.a. Ele pătrund în celulele epiteliale din intestinul subţire, probabil şi din stomac, dar — spre deosebire de enterovirusuri — nu diseminează extradigestiv. Boala se caracterizează printr-o diaree apoasă, abundentă, care poate determina tulburări hidroelectrolitice foarte grave. Scaunele sînt lipsite de leucocite. Singura terapie eficientă este reechilibrarea hidroelectrolitică. Antibioticele sînt ineficiente şi uneori nocive, accentuînd sau prelungind diareea.

9. Protozoarele intestinale patogene sînt reprezentate mai ales de *Entamoeba histolytica*, care produce uneori, prin *leziunile de mucoasă* pe care le determină, dizenteria amibiană, iar alteori infecţii digestive subclinice, dar urmate de o diseminare portală sau/şi sistemică a parazitului, cu formare de abcese, mai ales în ficat.

8.6.1.2. METODELE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul practic al diareelor acute parcurge de obicei două etape.

Prima etapă este a *diagnosticului de boală*, înţelegînd prin aceasta precizarea nivelului tubului digestiv afectat preponderent (gastrită, enterită, rectită etc.), a formei clinice şi/sau epidemiologice particulare (dizenterie, gastroenterită a sugarilor, toxiinfecţie alimentară, diaree a călătorilor, diaree postantibiotice, enterocolită pseudomembranoasă, necrotică ş.a.), a gravităţii (din punctul de vedere al pierderilor hidroelectrolitice — în primul rînd — şi din acela al toxicităţii, al tendinţei la diseminare hematogenă etc.). De acest diagnostic depinde corectitudinea terapiei patogenice (neetiologice) care — de obicei — este cea decisivă în recuperarea rapidă a bolnavului.

A doua etapă este a *diagnosticului etiologic*. Nu trebuie să se uite că, dacă cele mai multe cazuri de diaree acute sînt infecţioase, există totuşi multe alte *diaree neinfecţioase:* colopatia funcţională, diareele „alergice", cele prin deficite enzimatice, cele prin purgative, prin diverse toxice, rectocolita hemoragică, ileita regională, diverticulita, tumorile digestive, diareele consecutive intervenţiilor chirurgicale pe tubul digestiv ş.a.

Diagnosticul etiologic este de cele mai multe ori prezumtiv şi numai în unele cazuri de certitudine. În diagnostic se folosesc criterii clinice şi epidemiologice sugestive (în toxiinfecţii alimentare, dizenterie, holeră, infecţii digestive nozocomiale etc.), criterii de laborator nespecifice (exa-

menul coprocitologic) și specifice (coprocultura, reacții serologice) precum și criterii paraclinice (rectosigmoidoscopie, examen radiologic, biopsie ș.a.). De acest diagnostic depind decizia aplicării și alegerea terapiei etiologice antibacteriene sau antiparazitare, terapie aplicată deseori abuziv de bolnavul însuși sau chiar de medic, tocmai din cauza dificultăților și lentorii obținerii datelor microbiologice.

În cele mai multe boli diareice acute (peste 80%) nu se poate preciza o etiologie cu mijloacele actuale, deoarece o bună parte din ele sînt produse de bacterii enterale saprofite, iar o altă parte importantă de virusuri (mai ales la copii).

Ancheta epidemiologică presupune investigații în trei direcții principale: alimente suspecte consumate; cazuri similare la alte persoane din jur; deplasări recente sau contacte cu persoane provenite din zone tropicale.

Examenul clinic complet trebuie obligatoriu combinat cu examenul macroscopic al scaunului, care furnizează date de cea mai mare importanță prin frecvența, volumul, conținutul său. Atenție trebuie dată și eventualelor fenomene clinice care însoțesc eliminarea scaunului (tenesme, senzația imperioasă sau falsă de defecare ș.a.).

Tactul rectal trebuie efectuat la oricare bolnav cu diaree mai prelungită sau cu manifestări ce se abat de la aspectul clasic al diareelor infecțioase obișnuite. El permite depistarea a cca 2/3 din cancerele rectale, a fecaloamelor însoțite de rectită supurată secundară (întîlnite mai ales la vîrstnici și la bolnavii cronici care stau la pat de multă vreme), a rectitelor supurate ce apar frecvent la bolnavii imunodeprimați, a hemoroizilor și a trombo-flebitelor hemoroidale, a fisurilor anale, a unora dintre invaginațiile intestinale la sugari etc.

Rectosigmoidoscopia — tehnică relativ ușor de însușit — este de neînlocuit în diagnosticul cancerului rectal (peste 90% din ele pot fi astfel depistate), al rectocolitei ulceroase și — mai puțin important — în confirmarea anatomică a dizenteriei.

Examenul radiologic, rareori util în diferențierea diareelor acute, se face preferabil după atenuarea acestora, pentru a se evita unele aspecte înșelătoare. El are cea mai mare importanță în precizarea diagnosticului unor boli digestive inflamatorii cronice sau tumorale (care, la primele episoade de acutizare, pot fi confundate cu bolile diareice acute), cum sînt: boala Crohn, boala Whipple, colita ulceroasă, polipoza și diverticuloza (cu diverticulită) intestinală.

Examenul coprocitologic este un mijloc auxiliar de diagnostic etiologic prezumtiv, de mare utilitate practică. Metoda este ușor de realizat și dă rezultate orientative imediat. Un mic flocon de mucus, o picătură de materii fecale (eventual recoltate cu un tampon rectal) sînt amestecate pe o lamă de sticlă cu o cantitate aproximativ dublă de albastru de metilen Löffler. Se aplică o lamelă și se examinează cu obiectivul × 40, după 2—3 min. Produsul poate fi păstrat eventual 24 de ore în cameră umedă, deoarece celulele nu sînt distruse în acest timp.

Prezența de leucocite în cantitate mare indică în cca 90% din cazuri o etiologie bacteriană. Leucocite multe cu peste 75% polinucleare se găsesc în infecțiile produse de *Shigella*, *Salmonella* și *E. coli* invaziv, precum și în rectocolita ulceroasă, în care se pot găsi și eozinofile. În febra tifoidă și diareea acută „alergică“, leucocitele

sînt mai puține și în proporție de cca 95% mononucleare. Absența leucocitelor pledează cu mare probabilitate pentru o etiologie bacteriană nespecifică sau virală, ceea ce contraindică un tratament antibacterian.

Coprocultura este o investigație de laborator dificil de executat care furnizează rezultatele relativ lent (în cîteva zile) și care — atunci cînd nu evidențiază microorganisme specifice și aproape constant patogene — este greu de interpretat, chiar în contextul clinicoepidemiologic. Astfel, în cele mai multe dintre diareele acute, boli produse de bacterii saprofite, nespecifice sau/și de virusuri, ea nu dă informații utile. Coprocultura este însă principalul mijloc de stabilire a etiologiei în diareele acute produse de bacterii patogene: *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* și *E. coli* enteropatogen. Coprocultura va fi efectuată în toate cazurile în care se suspectează clinic și/sau epidemiologic aceste boli, precum și pentru depistarea excretorilor sănătoși.

Recoltarea materiilor fecale trebuie făcută corect și anume din porțiunea cea mai patologică a scaunului (fragmente de puroi sau mucus), eventual cu ajutorul unui tampon rectal. Produsul trebuie însămînțat pe loc, pe mediile corespunzătoare bacteriei suspectate, sau trimis imediat la laborator, cu indicația suspectării etiologice („țintit"), deoarece tehnologia coproculturii este foarte diferită în funcție de agentul căutat.

Interpretarea rezultatelor coproculturii este relativ ușoară în cazul evidențierii uneia dintre bacteriile amintite. Dacă bolnavul are o diaree acută, este foarte probabil că aceasta este produsă de agentul izolat. Dacă bolnavul nu mai are diaree sau nici nu a avut el este un purtător.

Evidențierea în coprocultură a unor bacterii din flora normală fecală nu poate avea o semnificație decît dacă agentul respectiv este net preponderent numeric (de exemplu, peste 10 000 candide/g) sau mai ales dacă a fost izolat în cantitate mare și din produsele patologice (lichid de vărsătură, fecale) ale altor bolnavi cu diaree din același focar. Un grad mai mare de certitudine asupra eventualului rol patogen al acestor bacterii poate fi obținut prin izolarea lor și din alimentele presupus cauzatoare ale diareei (stafilococi cu enterotoxină, clostridii, protei, candide etc.).

Frotiul din materiile fecale colorat Gram este singurul capabil să precizeze etiologia în sindromul enterotoxic stafilococic postantibiotice, în care diagnosticul și terapia de urgență sînt esențiale pentru vindecare. În această boală flora bacteriană este formată aproape în exclusivitate din coci grampozitivi. Examinarea frotiului este foarte utilă și în enteritele cu *Candida* și *Bacillus anthracis* (cărbunele intestinal).

Examenul coproparazitologic se face macroscopic (pentru viermii adulți), microscopic — preferabil prin îmbogățire (pentru larve și ouă) — și prin culturi (de exemplu, pentru larvele de *Strongyloides*).

Examenul parazitologic al lichidului duodenal este foarte util în evidențierea protozoarului *Giardia lamblia* și a larvelor de *Strongyloides stercoralis*.

8.6.1.3. EPIDEMIOLOGIA

Caracterele epidemiologice ale diareelor acute au importanță mare în diagnostic, profilaxie și în terapie.

Clasificarea lor variază în funcție de conținutul noțiunii de „boli diareice acute“. Unii autori înțeleg prin acest termen doar diareele acute care nu au caractere clinice și epidemiologice distincte, excluzînd din acest grup shigelozele, salmonelozele, diareele produse de *E. coli* enteropatogen, toxiinfecțiile alimentare, holera, dizenteria amibiană. În această accepțiune, diareele acute sînt boli caracterizate prin: 1) existența lor pe tot globul, mai ales în prezența unor anumite condiții de mediu, igienă, ecologie; 2) apariția frecventă și repetată la toate vîrstele; 3) mortalitatea mare la sugari (chiar la populațiile cu nivel ridicat social-economic); 4) contagiozitate relativ mare, mai ales la sugari și copii mici; 5) scăderea incidenței lor, invers proporțional cu creșterea vîrstei. Aceste caractere rămîn relativ constante, indiferent dacă se izolează sau nu un agent etiologic, fapt care sugerează că cele mai multe dintre ele sînt infecțioase.

În textul de față includem în noțiunea de boli diareice acute și bolile excluse în concepția menționată mai sus.

Unele diaree acute sînt preponderent *endemice:*

— diareele care apar la copii mai mici de 5 ani, determinate de factori diferiți de cei ce determină boala la vîrste mai mari;

— diareele nespecifice ale populației de vîrstă mai mare de 5 ani;

— diareele călătorilor, legate de schimbări bruște ale condițiilor ecologice.

Aceste diaree, primele două constituind marea majoritate a tuturor diareelor, au o endemicitate care variază ca intensitate în funcție de condițiile de igienă, social-economice, geografice și sezonale, cu oscilații de la un an la altul. Rareori aceste diaree pot produce izbucniri epidemice.

Alte *diaree sînt endemoepidemice:*

— shigeloza (dizenteria bacilară);

— salmonelozele (toxiinfecțiile alimentare);

— colienterita (diareea produsă de *E. coli* enteropatogen);

— diareele virale (cu rotavirusuri), mai frecvente la sugari;

— amibiaza (dizenteria amibiană);

— holera.

Aceste diaree specifice persistă endemic pe toată suprafața globului (primele patru) sau doar în regiunile tropicale (ultimele două), dar au un potențial mult mai mare de a produce izbucniri epidemice decît grupa anterior citată.

Diareele epidemice includ:

— diareele care apar în cursul dezastrelor naturale sau al celor produse de om;

— diareea epidemică a nou-născutului.

Caracteristica acestor îmbolnăviri este marea lor capacitate de a se extinde.

Diareele sporadice apar doar la persoanele care realizează condiții speciale:

— diareele din cursul tratamentelor cu antibiotice;

— diareele de la bolnavii cu rezecții sau anastomoze digestive nefuncționale sau apărute după alte intervenții chirurgicale;

— diareele cu *Candida*;

— diareele cu *Vibrio parahaemolyticus* (rareori produc izbucniri epidemice).

Deși această clasificare este pe departe de a fi exhaustivă, iar etiologia infecțioasă sau prezumtiv infecțioasă a diferitelor boli este foarte variată, caracterele lor epidemiologice fundamentale sînt remarcabil de constante.

Rezervorul principal de infecție este omul. Salmonelele de origine animală

produc un număr variabil de îmbolnăviri. Rotavirusurile sînt înrudite cu agenții unor gastroenterite ale animalelor, dar rolul de rezervor de infecție al acestora nu este stabilit.

Calea majoră de transmitere este fecal-orală, direct de la om la om. Uneori există o sursă alimentară contaminată. Calea aerogenă se întîlnește excepțional în diareea epidemică a nou-născutului.

Contagiozitatea este mare, mai ales la sugari și copii mici.

Izvoarele comune pot produce *izbucniri epidemice*.

Incubația este foarte scurtă de obicei (2—4 zile).

Infecțiile inaparente, cu rol în extinderea bolii, sînt frecvente.

De obicei boala *nu produce imunitate*, din cauza variației etiologice și a imunogenității slabe, astfel încît deseori apar episoade repetate.

Profilaxia se bazează în primul rînd pe suprimarea căii fecal-orale și a izvoarelor alimentare de infecție prin reguli stricte de igienă generală și alimentară. Antibioticoprofilaxia are indicații restrînse, iar imunoprofilaxia (în holeră) dă rezultate modeste, fiind măsuri cu rol auxiliar.

8.6.1.4. TERAPIA

Diareele acute sînt de cele mai multe ori infecțioase. *Din cauza caracterelor generale similare, conduita terapeutică de bază este comună tuturora.* La aceasta se adaugă unele măsuri particulare, în funcție de anumite etiologii.

O primă caracteristică este aceea că — în afara unor izbucniri epidemice — *aspectele clinice sînt de cele mai multe ori nediferențiate, în funcție de etiologie.*

A doua caracteristică este aceea că ele sînt *polietiologice*, iar diagnosticul etiologic necesită de obicei examene bacteriologice speciale, relativ greu de făcut și care furnizează rezultatele tardiv.

Altă caracteristică este că ele sînt boli cu *mare tendință autolimitantă*, vindecîndu-se de obicei spontan, într-un timp relativ scurt.

În această situație, terapia cea mai judicioasă și, totodată, cea mai eficace (de cele mai multe ori) este aceea *nespecifică:* dietetică, igienică, de corectare a dezechilibrelor produse de o pierdere rapidă de apă și electroliți și simptomatică. Terapia etiologică are de obicei o justificare redusă, fiind indicată doar în anumite cazuri.

Măsurile nespecifice rezolvă marea majoritate a cazurilor de gastroenterite acute bacteriene sau virale ale adultului și copilului, toxiinfecțiile alimentare, dizenteria, holera. În diareele postantibiotice obișnuite, precum și în cele produse de fungi sau stafilococi enterotoxici, este esențială întreruperea promptă a antibioticului — de obicei din grupul celor cu spectru larg de acțiune sau din grupul lincomicină-clindamicină — care a declanșat diareea.

Dieta urmărește cruțarea tubului digestiv și aportul substitutiv — proporțional cu gradul de deshidratare — de apă și electroliți în primele zile și de substanțe nutritive în cantitate crescîndă, ulterior. Ea va fi administrată în porții mici și repetate deseori, pentru a ocoli impedimentul grețurilor și vărsăturilor, frecvent asociate. În cazurile cu deshidratare redusă, în mod clasic, dar nu indispensabil, se începe cu 8—12 (24) ore de oprire completă a oricărei alimentații. Se vor da însă obligatoriu cantități suficiente de lichide: apă simplă sau ușor sărată (1/2 linguriță de sare la 1 000 ml), ceaiuri slab îndulcite, supă de zarzavat strecurată sau zeamă de orez, ambele ușor sărate, zeamă de citrice, apă minerală

hiposalină, sifon. Pe măsură ce simptomele se atenuează, se adaugă progresiv proteine (brînză de vaci proaspătă, scursă sau sărată — telemea, iaurt, carne fiartă sau perișoare) și glucide nezaharoase (orez fiert cu apă, pîine prăjită, fulgi de ovăz sau de porumb).

La sugari și copii mici, dieta de cruțare (hidrică), alimentația de tranziție cu acțiune antidiareică și realimentarea treptată se vor face după regulile cunoscute de pediatri, avînd grijă deosebită pentru un aport suficient de lichide (minimum 150 ml/kilocorp/24 ore și crescut în funcție de mărimea pierderilor prin tubul digestiv).

Repausul va fi relativ, în formele ușoare și medii de diaree acute, evitîndu-se doar eforturile fizice mai importante.

În cazurile severe, în perioada incipientă și de stare, este obligatoriu repausul la pat. El va fi menținut în funcție de regresarea tulburărilor digestive, de ameliorarea stării generale și a dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Tratamentul deshidratării acute constituie principala măsură terapeutică în formele severe de gastroenterită la orice vîrstă, dar mai ales la sugari și copiii mici și în holeră (vezi și cap. „Holera“).

Tulburările hidroelectrolitice în aceste boli au mecanisme multiple. Cel mai important este *pierderea de lichide și electroliți prin vărsături și diaree.* Aceste pierderi, care pot fi foarte mari (ating în holeră 12—16 l/zi), sînt de obicei izotone, dar cu un conținut de electroliți variabil în funcție de segmentul digestiv din care provin preponderent lichidele pierdute. Astfel, prin vărsături se pierde mult clor și puțin sodiu, prin secreția pancreatică se pierde mult bicarbonat, prin secrețiile intestinale relativ mult potasiu. La sugar și copilul mic, pierderile electrolitice diferă de ale copilului mai mare și ale adultului. Înlocuirea acestor lichide se face cu soluții saline izotone administrate oral sau parenteral.

Alt mecanism de deshidratare în gastroenteritele acute este *perspirația insensibilă*, care este de 600—1 000 ml pe zi în mod normal, dar crește în funcție de febra care însoțește des aceste boli. Dacă din această cantitate se scad 200—300 ml de apă rezultată din catabolismul tisular, rezultă o pierdere netă minimă de 500—700 ml/zi la bolnavul adult afebril. Apa pierdută în acest mod nu conține substanțe dizolvate, astfel încît ea va fi înlocuită cu apă simplă administrată oral sau glucoză 5% parenteral.

Un alt factor care contribuie la deshidratare în mod variabil este *transpirația* care determină o pierdere hipotonă ce poate fi înlocuită cu soluție clorurosodică izotonică, diluată 1/2—1/3 cu glucoză 5%.

Evaluarea gradului de deshidratare este aceea care determină calea de administrare, cantitatea și calitatea lichidelor de înlocuire a pierderilor. Ea trebuie făcută întotdeauna rapid, prin mijloacele clinice cele mai simple și — în cazurile mai severe sau pe parcursul unei rehidratări mai laborioase — completată cu metode mai precise, dar și mai greu accesibile.

Anamneza va stabili, pe cît posibil mai exact, pe perioada tulburărilor gastrointestinale: aportul de lichide (cantitate, calitate) și pierderile (vărsături, diaree, urină, transpirații, perspirație insensibilă).

Se va nota greutatea corporală anterioară, deosebit de importantă la sugar, la care pe baza acesteia se clasifică gravitatea deshidratării.

Gradul de deshidratare a tegumentelor, înfundarea globilor oculari, uscă-

ciunea limbii, tahicardia cu puls slab, hipotensiunea arterială sînt alte metode de evaluare a pierderilor de lichide.

Anamneza și examenul obiectiv al bolnavului cu diaree acută vor fi întotdeauna complete. În acest fel se vor putea diferenția, în primul rînd, diversele boli care se pot confunda cu diareele acute primare infecțioase: abdomenul acut prin apendicită acută sau perforații de organe cavitare, sarcina ectopică ruptă (nu rareori însoțită de diaree și vărsături), neoplasmele tubului digestiv, invaginațiile, infarctele mezenterice, diversele intoxicații (substanțe organofosforice, ciuperci etc.), episoadele de acutizare a rectocolitei hemoragice, colopatia funcțională, diareele parenterale sau prin factori dietetici ale sugarilor ș.a.

Reechilibrarea hidroelectrolitică este aplicată în toate bolile diareice acute, dar cu metode și intensități proporționale cu cantitatea de lichide pierdute.

În cazurile ușoare și medii, în care grețurile și vărsăturile nu sînt prea intense, trebuie folosită cu precădere *calea orală*. Administrarea precoce și perseverentă per orală de lichide judicios alese rezolvă cele mai multe deshidratări acute, chiar în gastroenterita sugarilor și holeră, fără a mai fi nevoie (deloc sau doar în mică măsură) de calea parenterală.

În diareele nespecifice, toxiinfecțiile alimentare și dizenteria adultului se folosesc lichidele amintite mai sus, precedate la nevoie de un tratament antiemetic *(Reglan)*, pentru a ameliora toleranța.

Calea parenterală trebuie rezervată deshidratărilor acute mari și bolnavilor cu intoleranță gastrică care nu poate fi controlată prin alte metode. Lichidul perfuzat este cu precădere soluția clorurosodică izotonică, care — administrată rapid și în cantitate suficientă — duce de obicei rapid la reechilibrare volemică și electrolitică satisfăcătoare. Se perfuzează în general la adult 1—2 litri, pînă ce semnele de deshidratare acută se atenuează (setea, uscăciunea mucoaselor, răceala extremităților, turgescența scăzută a țesutului subcutanat, tahicardia, pulsul slab, hipotensiunea arterială, oliguria).

Trebuie acordată atenție riscului de hiperhidratare, prezent mai ales la vîrstnici sau bolnavi cu cardiopatii. Hiperhidratarea se controlează prin urmărirea turgescenței venelor jugulare și a înălțimii la care turgescența venelor dosului mîinii scade cînd membrul este ridicat deasupra planului toracelui (normal cca 10 cm). Se auscultă toracele pentru perceperea precoce a ralurilor fine de edem pulmonar. Determinarea presiunii venoase centrale prin cateter venos introdus pînă în atriul drept dă informații precise în acest sens (presiuni peste 12 cm apă sînt periculoase), dar metoda este relativ dificilă și de cele mai multe ori nu este necesară.

Mai puțin recomandabile sînt soluțiile saline izotonice complexe de tip Ringer și soluțiile glucozate izotonice. Soluțiile macromoleculare *(Dextran* 70, *Dextran* 40) sînt utilizate doar în cazurile severe, în care reechilibrarea nu reușește numai cu soluție clorurosodică izotonică. Soluțiile saline sau glucozate hipertone sînt contraindicate, deoarece deshidratarea este de obicei izotonică, iar soluțiile hipertonice pot — ca atare — să accentueze deshidratarea celulară.

Tratamentul simptomatic este ierarhizat în funcție de intensitatea manifestărilor celor mai supărătoare pentru bolnav.

Durerile abdominale sînt calmate prin căldură uscată sau umedă aplicată pe

abdomen sau antispastice peroral sau parenteral: derivaţi de beladonă *(Fobenal, Foladon, Bergonal)* sau de scopolamină *(Scobutil)*, papaverină ş.a.

Greţurile şi *vărsăturile* împiedică rehidratarea perorală, principala cale indicată. Ele pot fi mai greu combătute cu antiemetice orale sau în supozitoare *(Emetiral)*, tocmai din cauza intoleranţei gastrice deseori asociate şi a diareei. Sînt indicate de aceea antiemeticele parenterale (doze pentru adulţi): metoclopramida *(Reglan)* 10 mg, intravenos sau intramuscular, tietilperazina *(Torecan)* 6,5 mg intravenos, intramuscular, subcutanat sau — la nevoie — clorpromazina *(Plegomazin)* 12,5—25 mg intravenos sau intramuscular, cu atenţie la posibilitatea de hipotensiune ortostatică în cazul utilizării unor doze mai mari.

Diareea poate fi combătută medicamentos cu apă de calce sau carbonat de calciu. Acidul acetilsalicilic (4 g pe zi la adult) are efect antidiareic prin acţiunea sa antiprostaglandinică. Cu acţiune antidiareică mai accentuată sînt difenoxilatul *(Lomotil, Reasec)* şi loperamida *(Imodium)*.

Medicaţia etiologică cuprinde o gamă largă de substanţe antibacteriene (tabelul 8.III.) folosite frecvent empiric şi, nu rareori, abuziv. Chimioterapia raţională sau ştiinţifică a diareelor acute se împiedică de unele dificultăţi mari: necunoaşterea frecventă a etiologiei, cel puţin în primele zile de boală, frecvenţa mult mai mare decît se crede în general a etiologiei virale, acţiunea nedorită a chimioterapicelor pe flora normală digestivă şi greutăţile de administrare la bolnavii cu greţuri şi vărsături. Eficienţa acestei terapii este demonstrată doar în cîteva tipuri de diaree acută: shigeloză, amibiază, enterite stafilococice sau micotice postantibiotice, colienterite şi — în mai mică măsură — în holeră. Efectul ei favorabil se manifestă prin scurtarea diareei şi deci şi prin atenuarea deshidratării, cît şi prin scurtarea perioadei de contagiozitate. În salmoneloze — şi poate şi în alte multe diaree — terapia antibacteriană este inutilă sau chiar dăunătoare.

Dezinfectantele (antisepticele) intestinale au ca reprezentant principal oxichinoleinele halogenate *(Saprosan, Mexaform, Mexase)*. Uneori ele sînt asociate în aceeaşi tabletă cu alte dezinfectante, cu parasimpaticolitice sau cu fermenţi digestivi *(Mexaform, Mexase)*. Ele au un presupus efect „eubiotic", prin inhibarea cu precădere a bacteriilor intestinale multiplicate excesiv, favorizînd astfel reechilibrarea ecologică. Administrarea lor scurtă este uneori utilă şi, în orice caz, nenocivă. Terapia prelungită sau repetată poate duce la complicaţii uneori severe (neuropatia subacută mielooptică).

Sulfamidele neresorbabile (formosulfatiazolul, ftalilsulfatiazolul, sulfaguanidina), cît şi cele resorbabile sînt practic scoase din terapia diareelor acute din cauza eficienţei neînsemnate. Cele cu acţiune foarte prelungită (sulfametoxipirazina, sulformetoxina) sînt folosite în profilaxia holerei. *Cotrimoxazolul* — asociere sinergică de sulfametoxazol cu trimetoprim — are o acţiune mai intensă, deseori bactericidă, şi cu spectru mai larg. Fiind bine resorbabil, produce mai frecvent dismicrobisme extradigestive.

Furazolidona, foarte slab resorbabilă digestiv, are acţiune antibacteriană moderată.

Tetraciclina are acţiune pe cele mai multe shigele, dar numărul tulpinilor rezistente este în creştere. Bine resorbabilă, ea favorizează invazia micotică a mucoaselor.

Tabelul 8.III.

Principalele antibiotice și chimioterapice folosite în tratamentul bolilor diareice acute

Clasa — medicamentul	Calea	Posologia pe 24 ore		Intervalul dintre prize (ore)	Durata (zile)	Indicații	Observații
		Adulți	Copii (mg/kilocorp)				
Oxichinoleine halogenate Dicloroxichinaldină *(Saprosan)*	p.o.	400—1 200 mg (4—12 tablete)	10 mg (1 microtabletă)	6—8	3—6	Diaree nespecifică, dizenterie bacilară și amibiană	Tratamentele prelungite sau des repetate au riscuri de complicații neurologice și optice severe
Iodclorhidroxichinoleină *(Ciforom, Mexaform, Mexase)*	p.o.	750 mg	20 mg	6—8	3—6	Idem	Idem. Contraindicat în hipertiroidii și hipersensibilizări la iod
Sulfamide Ftalilsulfatiazol	p.o.	4—8 g	200 mg	6—8	3—6	Practic, nu mai are	Medicament depășit
Cotrimoxazol *(Septrin, Biseptol, Sumetrolin)*	p.o.	2 g (4 tablete)	— sugari 1/4 tabletă — copii mici 1/4—1/2 — școlari 1-2 tablete	12	3—6	Febră tifoidă, dizenterie bacilară, colienterită	Medicament foarte activ, cu spectru larg de utilizare, cu indicații precise

Nitrofurani Furazolidon	p.o.	200—400 mg	5—10 mg	4—8	3—6	Dizenterie bacilară, holeră, diaree nespecifică bacteriană	Efecte moderate
Tetracicline Tetraciclină	p.o.	2 g	15—50 mg	6—12	(1)3—4	Dizenterie bacilară, colienterită, holeră	Contraindicată la copii În dizenteria bacilară se folosește tratamentul în șoc: 2 g, după 12 ore 1 g și după alte 12 ore încă 1 g (adulți)
Oligozaharide Streptomicină	p.o.	1—5 g	50—150 mg	4—8	3—6	Diaree nespecifică bacteriană	Eficacitate mică; rezistență rapidă; utilizare puțin recomandabilă
Aminoglicozide Kanamicină	p.o.	1—5 g	50—100 mg	4—8	3—6	Dizenterie bacilară, colienterită, diaree nespecifică bacteriană, rezistente la alte antibiotice	Utilizare restrictivă
Neomicină *(Negamicină)*	p.o. (clismă)	4—8 g	30—80 mg	4—8	3—6	Idem	Idem
Polipeptidice Colistină	p.o.	2—8 000 000 U.	3 000—15 000U.	4—8	3—6	Idem	Idem
Polimixină B sulfat	p.o.	2—4 000 000 U.	2 000—10 000U.	4—8	3—6	Idem	Idem
Betalactamine Ampicilină	p.o.	1—3 g	50—60 mg	4—8	3—6	Idem	Idem
Cloramfenicoli Cloramfenicol	p.o.	2—3 g	50—60 mg	4—8	3—6	Idem	Utilizare de excepție

Streptomicina acționează pe flora digestivă doar în administrarea orală. Produce rapid rezistență și are eficacitate mică. Utilizarea ei trebuie redusă.

Kanamicina, *neomicina*, *colistina*, *polimixina B* administrate *per os* au o acțiune mai intensă, cu producere mai lentă de rezistență decît streptomicina. Ele rămîn antibiotice de folosire rară, avînd drept indicație diareele mai grave sau trenante, cu bacterii rezistente la alte antibiotice.

Ampicilina are o bună acțiune pe multe bacterii intestinale, dar utilizarea ei trebuie făcută cu discernămînt din cauza creșterii proporției de tulpini rezistente.

Cloramfenicolul este utilizat de excepție, datorită efectelor adverse.

Terapia etiologică a diareelor acute trebuie să țină seama de unele *recomandări*.

Indicațiile acestei terapii nu trebuie făcută cu ușurință, la primele scaune diareice. Se va începe totdeauna cu tratamentul dietetic și simptomatic, intervenind cu medicamente antimicrobiene doar dacă există dovezi sau suspiciuni de shigeloză, infecții cu *E. coli* enteropatogen, holeră, amibiază, enterită stafilococică, candidoză intestinală, lambliază. În diareele produse de salmonele netifice, această terapie este indicată doar în cazurile severe, cu tendință de depășire a barierei digestive.

Se *preferă, în general, medicamentele neresorbabile*, care își exercită acțiunea antibacteriană doar în tubul digestiv. La sugari, copiii mici, precum și în cazul unor ulcerații întinse, resorbția acestor droguri crește, putînd atinge concentrații sanguine periculoase (neomicină, colistină). Substanțele resorbabile sînt și ele folosite, dar — deoarece realizează concentrații apreciabile în întregul organism — ele pot produce dismicrobisme extradigestive. Excepțional se folosește calea parenterală, în diareele grave cu intoleranță digestivă. În dizenteriile prelungite se folosesc și clisme cu neomicină, furazolidon etc.

Alegerea substanței antimicrobiene nu trebuie să se oprească invariabil asupra celor cunoscute ca fiind mai active (de exemplu, cotrimoxazol, aminoglicozide, ampicilină), utilizarea excesivă a acestora ducînd cu timpul la înmulțirea tulpinilor rezistente și a celor cu factori transmisibili de rezistență. Se recomandă *ierarhizarea drogurilor în funcție de gravitate*, începînd mai ales cu antisepticele intestinale, trecînd doar în caz de eșec la alte droguri mai active și numai excepțional la asocieri de mai multe substanțe.

Durata terapiei trebuie să fie cît mai scurtă, preferabil să nu depășească 2—4 zile, efectele nedorite ale terapiei crescînd rapid în incidență în tratamente mai lungi. Apariția succesivă în coproculturile unor copii cu diaree prelungite — provenind mai ales din colectivități închise — a unor bacterii patogene diferite poate fi oprită mai bine prin măsuri riguroase de combatere a infecțiilor nozocomiale, decît prin utilizarea pe rînd a tuturor antibioticelor disponibile. Perturbarea prelungită a ecologiei intestinale prin terapii etiotrope prelungite scade capacitatea de apărare locală, favorizează suprainfecțiile care întrețin diareea și amplifică tulburările de absorbție și metabolice.

Antibiogramele bacteriilor cu rol patogen izolate din coproculturi au doar un rol orientativ general. Prin sondaje periodice, pe un număr destul de mare de tulpini de *Shigella*, de exemplu, se poate cunoaște sensibilitatea generală a acestor bacterii la antibiotice într-o anumită zonă geografică și perioadă de

timp. La bolnavul în speță, antibiograma dă rezultate prea tardive pentru a putea orienta terapia unei diaree acute. Ea poate fi utilă în alegerea antibioticelor potrivite într-o diaree trenantă rezistentă la terapie, precum și în încercarea de sterilizare a unor purtători. Există numeroase discrepanțe între rezultatele antibiogramei și efectele terapeutice.

Controlul eficienței unei terapii etiologice este greu de făcut, dată fiind tendința spontană mare spre vindecare a diareelor acute. Testarea concentrațiilor de antibiotic realizat în fecale poate contribui la obiectivarea unei eficiențe reale, dar nu este folosită în practică, ci doar în cercetare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: etiology and pathogenesis, Ann. intern. Med., 1972, *76*, 993.
* * * — Aspirin, prostraglandins, and the gut, Lancet, 1975, *2*, 961.
Balş M. şi colab. — Tratamentul antimicrobian al infecțiilor digestive acute la adult. (Valoarea comparativă a antibioticelor, a antisepticelor intestinale și a tratamentelor nespecifice), Viața med. (Buc.), 1969, *16*, 661.
Barker W. H. Jr. — Vibrio parahaemolyticus outbreaks in the United States, Lancet, 1974, *1*, 551.
Donowitz M., Binder H. J. — Effect of enterotoxins of Vibrio cholerae, Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1 on fluid and elctrolyte transport in the colon, J. infect. Dis., 1976, *134*, 135.
* * * — Feeding sick babies, Brit. med. I., 1975, *4*, 539.
Eichenwald H. F., McCracken G. H. — Acute diarrheal disease, Med. clin. N. Amer., 1970, *54*, 443.
Harris J. C., Dupont H. L., Hornick R. B. — Fecal leucocytes in diarrheal diseases, Ann. intern. Med., 1972, *76*, 697.
Ko H. L., Lütticken R., Pulverer G. — Vorkommen von NAG-Vibrionen (Nicht-Cholera-Vibrionen) in Westdeutschland, Dtsch. med. Wschr., *1973*, *98*, 1 496.
* * * — L'aspirine et l'intestin, Med. Prat., 1976, 626, 13.
* * * — More about D. and V, Brit. med. J., 1974, *4*, 1.
Nestorescu N., Popovici M., Măgureanu E., Căruntu F. — Probleme epidemiologice de profilaxie și combatere a infecțiilor intestinale acute, Viața med. (Buc.), 1968, *15*, 1 093.
Peirce J. F., Dupon H. L., Lewis K. R. — Acute diarrhea in a residential institution for the retarded, Amer. J. Dis. Child., 1974, *128*, 772.

8.6.2. ENTITĂȚILE NOSOLOGICE DE INFECȚII INTESTINALE ACUTE

În cadrul larg al infecțiilor digestive acute se conturează unele entități nosologice distincte care necesită atitudini practice particulare de diagnostic, terapie și profilaxie.

8.6.2.1. GASTRITELE, GASTROENTERITELE ȘI ENTEROCOLITELE ACUTE

Boli foarte frecvente, mai ales în sezonul cald, la copii și în condiții igienice deficitare, aceste afecțiuni au o etiologie foarte variată. Multe sînt *neinfecțioase:* excese sau nepotriviri alimentare, intoxicații, medicamente, boli metabolice, stresuri psihice pe fond predispus etc.

Alte îmbolnăviri din această grupă au o *etiologie infecțioasă:* ingerarea unor bacterii, virusuri, paraziți patogeni sau potențial patogeni sau/și a produselor lor toxice din alimentele în care s-au înmulțit în prealabil. Printre agenții infecțioși cu patogenitate constantă se enumeră bacteriile din grupurile *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteropatogen (copii), *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, precum și rotavirusurile. Aceste microorganis-

me, determină îmbolnăviri cu doze infectante relativ mici.

Alți agenți infecțioși sînt doar potențial patogeni, producînd îmbolnăviri doar atunci cînd sînt ingerați în cantitate mare și cînd găsesc în tubul digestiv condiții propice de multiplicare excesivă. Așa sînt enterococii, klebsielele, proteii, bacilii piocianici, *Bacilus caereus*, clostridiile, stafilococii, candidele, lambliile ș.a.

În unele boli digestive, factorul infecțios survine secundar, pe fondul unor tulburări primare neinfecțioase digestive de care primele sînt dependente.

Diagnosticul se pune în primul rînd pe *criterii clinice*. Aspectul este de foarte multe ori nediferențiat, independent de etiologia infecțioasă implicată. De obicei se asociază manifestări generale și manifestări digestive.

Manifestările infecțioase generale — care pot lipsi în cazurile ușoare — se caracterizează prin început deseori brusc cu febră, uneori frison, curbatură, stare de disconfort, cefalee.

Manifestările digestive sînt mai rar localizate la un singur segment al tubului digestiv: stomac, intestin subțire sau colon; de obicei ele cuprind, descendent, ultimele sau succesiv toate aceste segmente. Durerile abdominale, frecvent colicative, grețurile și vărsăturile sînt foarte variate ca intensitate. Cînd pierderile de lichid sînt mari, mai ales la copiii mici și la bătrîni, ele duc repede la o deshidratare accentuată care merge pînă la șoc hipovolemic. Aspectul scaunelor este variabil, dar de obicei apos, fecaloid-bilios, fără sînge și cu mucozități puține.

Examenele nespecifice de laborator au o valoare mică. Uneori se întîlnesc leucocitoze mari (peste 15 000 leucocite/mmc), care pot îngreuia diferențierea de un abdomen acut.

Examenul coprocitologic evidențiază de obicei o celularitate redusă.

Coproculturile sînt necesare doar în situații deosebite: focare epidemice, colectivități, mai ales de copii, suspiciune de boli diareice din grupa A. Cu toate eforturile, la cca 80% dintre diareele acute etiologia nu poate fi precizată.

Diagnosticul diferențial de boală se face mai ales cu afecțiunile chirurgicale care pot fi mimate: sarcină ectopică ruptă, infarct mezenteric, invaginație intestinală, pancreatită acută etc.

O cauză frecventă de episoade acute diareice repetate este *colopatia funcțională* (colonul iritabil), eronat etichetată drept colită și tratată cu medicamente antimicrobiene. Diagnosticul corect se bazează pe repetiția fenomenelor în legătură cu stresuri variate, dispariția lor în cursul relaxărilor psihice din cursul concediilor, dependența redusă de dietă, fondul unei sensibilități sau reactivități psihice particulare, eliminarea altor cauze de diaree recurențială (de exemplu, rectocolita ulcerohemoragică discretă sau incipientă, în diagnosticul căreia rectosigmoidoscopia și clisma baritată au rolul principal).

Terapia de bază constă în repaus, dietă de cruțare cu hidratare suficientă, urmată de realimentare treptată, medicamente simptomatice. Antibioticele sînt de obicei ineficace și chiar contraindicate în salmoneloze. Se pot administra, cu rezultate modeste, antiseptice intestinale. În cazurile cu deshidratare accentuată, rehidratarea parenterală este rapid eficace.

În cazurile rare cu tendință de diseminare sistemică a infecției către forma tifică sau septicemică, medicamentele cele mai indicate sînt ampicilina, cloramfenicolul sau cotrimoxazolul.

Profilaxia constă în igiena alimentaţiei. Izvoarele de infecţie sînt foarte numeroase, greu de depistat şi, ca atare, greu de combătut.

8.6.2.2. TOXIINFECŢIILE ALIMENTARE

Aceste boli sînt practic identice cu precedentele, din punctul de vedere al simptomatologiei şi terapiei. Caracterul distinctiv este *epidemiologic* şi anume: izvorul de infecţie este de multe ori evident (un aliment de origine animală sau vegetală contaminat), iar boala apare concomitent la mai multe persoane care au consumat acelaşi aliment, în microfocare epidemice familiale sau în izbucniri epidemice importante în colectivităţi.

Diagnosticul se face în primul rînd pe criterii clinice şi epidemiologice.

Etiologia poate fi suspectată clinic cu oarecare precizie doar în cazurile produse de stafilococ care se poate multiplica şi în alimentele sărate (de exemplu, brînză sărată); incubaţia este foarte scurtă (2—6 ore) în comparaţie cu salmonelele şi alte bacterii care produc boala după o incubaţie de 12 ore sau mai mare.

Precizarea etiologiei se poate face prin culturi din alimentele incriminate, precum şi din lichidul de vărsătură, din materiile fecale şi eventual din sînge (în cazurile severe cu bacteriemie). Agenţii obişnuiţi sînt bacteriile din grupurile *Salmonella*, *Shigella*, *Arizona*, *Staphilococcus* cu enterotoxină, *Streptococcus* (mai rar), *Clostridium perfringens* şi *Bacillus caereus*. În ultimele două cazuri, frotiurile din materiile fecale pot evidenţia o cantitate foarte mare de bacili grampozitivi, sugerînd mult etiologia.

Terapia va fi adaptată la severitatea cazului în speţă. Cazurile uşoare se vindecă de obicei repede, spontan, prin evacuarea conţinutului nociv gastrointestinal. În acest caz, tratamentul dietetic de cruţare, cu reluarea relativ rapidă a alimentaţiei normale, asociindu-se eventual antispastice, este singurul potrivit. În cazurile mai severe, rehidratarea perorală şi parenterală ocupă primul loc în terapie. Terapia antimicrobiană este inoperantă şi deseori chiar dezavantajoasă, cu excepţia doar (poate) a antisepticelor intestinale. Antibioticele sînt rezervate formelor cu tendinţă la diseminare (febră mare şi stare toxică care persistă, frisoane, splenomegalie etc.).

Profilaxia se face prin respectarea strictă a regulilor de igienă în ceea ce priveşte păstrarea alimentelor înainte şi după preparare şi manipularea acestora. O atenţie mărită va fi acordată ouălor de raţă, care — putînd fi infectate cu salmonele chiar din oviduct — nu trebuie consumate decît în preparate bine tratate termic. De asemenea, se va acorda atenţie şi altor izvoare de infecţie (purtători de salmonele, personal de la bucătărie cu infecţii stafilococice cutanate, carcase de păsări sau animale, prezenţa de şoareci ş.a.), precum şi căilor de transmitere (mîini murdare, muşte etc.).

8.6.2.3. DIZENTERIA BACILARĂ (SHIGELLOSIS)

Dizenteria bacilară este o boală încă frecventă, produsă de diverse specii de *Shigella*. Ea apare de obicei sporadic, mai ales în sezonul cald, dar şi în cel rece. Rareori se produc izbucniri epidemice, datorită unor manifeste deficienţe de igienă. Actualmente, ea este de foarte multe ori o boală uşoară, cu tendinţă mare la vindecare spontană rapidă, produsă fiind mai frecvent de *Shigella flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii*, specii slab virulente. Uneori, ea poate

însă evolua grav, mai ales la copiii mici. În ultimii ani, în cîteva țări s-a semnalat reapariția unor izbucniri epidemice severe, produse de *S. dysenteriae (Shiga)*. Trebuie avută deci în vedere dinamica patomorfozei viitoare a acestei boli, cu posibilitatea reapariției și în zona noastră geografică a formelor grave de dizenterie bacilară.

Diagnosticul de boală se pune în primul rînd pe criterii clinice și — în izbucniri epidemice — pe criterii epidemiologice. Caracteristică este diareea acută cu scaune numeroase, în cantitate mică și formate din mucus, o cantitate variată de sînge roșu și, eventual, puroi. Materiile fecale sînt absente, boala fiind o rectocolită acută, cu încetinire marcată a tranzitului intestinal din amonte. Scaunul are aspectul macroscopic și citologic asemănător cu al unei spute de pneumonie pneumococică. La aceasta se adaugă tenesmele rectale (dureri rectoanale la defecație), senzația imperioasă și cea falsă de defecare, durerile abdominale pe traseul rectocolic, coarda colică stîngă, fenomenele generale infecțioase mici sau moderate.

Un număr relativ mare de shigeloze au actualmente un *aspect clinic necaracteristic* — acela al unei enterocolite banale — și, ca atare, nu pot fi diagnosticate etiologic decît prin coprocultură.

Dizenteria cronică este foarte rară la noi în țară și acest diagnostic trebuie susținut doar pe criterii foarte ferme, în care intră izolarea repetată de *Shigella* în scaune în unele diaree cronice sau recidivante, precum și aspectele rectosigmoidoscopice. Chiar în aceste cazuri și mai ales atunci cînd se izolează succesiv shigele diferite, trebuie căutate alte cauze care favorizează infecții exogene repetate (igienă defectuoasă, boli rectocolice inflamatorii neinfecțioase, deficite de IgA, tumori etc.).

Starea de purtător cronic de *Shigella* este, de asemenea, rară, autosterilizarea urmînd de obicei rapid după vindecare.

Etiologia se stabilește prin *coproculturi*, efectuate din materii fecale proaspăt emise (sau, cu randament mai mic, din tampoane recoltate din rect), pe mai multe plăci cu medii pentru *Shigella*. Incidența coproculturilor pozitive, chiar cu cele mai bune tehnici, nu depășește proporția de 60—70% din toate dizenteriile diagnosticate clinic, ea fiind apreciabil mai mică dacă bolnavul a primit în prealabil medicamente antibacteriene. În această situație, este corect a diagnostica drept dizenterie bacilară și cazurile care au numai argumente clinice și epidemiologice, și nu numai pe acelea care au coproculturi pozitive. Trebuie să se țină seama și de faptul că aspectul clinic de dizenterie poate fi produs și de alți agenți infecțioși, printre care mai ales cei din grupul *Salmonella* și *E. coli* enteropatogen.

Examenul coprocitologic susține suspiciunea de shigeloză dacă evidențiază numeroase polinucleare, situație care poate însă fi întîlnită și în enterocolitele produse de unele tulpini de *E. coli* enteropatogene invazive, în rectocolita ulceroasă, precum și în alte rectite acute sau cronice.

Rectosigmoidoscopia sprijină diagnosticul dacă evidențiază o mucoasă friabilă, cu sufuziuni hemoragice și mici ulcerații superficiale, leziuni care pot persista o scurtă perioadă și după vindecarea clinică. Această investigație paraclinică nu este de utilizare curentă în diagnosticul dizenteriei. Ea va fi însă obligatoriu efectuată, alături de clisma baritată, oricînd există cea mai mică suspiciune de rectocolită ulce-

roasă și mai ales de neoplasm rectocolic, boli etichetate uneori nejustificat, vreme îndelungată, drept „dizenterii recidivante" sau „trenante". Circa 2/3 din carcinoamele colonului și rectului pot fi diagnosticate prin simplul tact rectal și prin rectosigmoidoscopie.

La vîrstnici, dizenteria bacilară poate fi imitată de diverticulita acută și de boala ischemică a colonului, neocluzivă — limitată doar la mucoasă, sau ocluzivă — infarctul mezenteric. Clisma baritată poate ajuta mult diferențierea.

Tratamentul variază în funcție de forma clinică. Toate cazurile vor fi supuse obișnuitelor măsuri igienico-dietetice, iar cele cu pierderi mari de lichide, măsurilor de reechilibrare hidroelectrolitică.

Terapia antimicrobiană are justificare și eficiență variabilă. Shigelele sînt sensibile în mod neprevizibil la diferite medicamente active pe bacilii gramnegativi. Chimiosensibilitatea variază în timp și în funcție de zona geografică în care au fost izolate. Se înregistrează o rezistență în creștere la sulfamide, la streptomicină, la tetraciclină. Sondajele periodice ale chimiosensibilității pot evidenția antibioticele în general mai active, dar nu pe cele mai indicate la un caz în speță.

Cazurile ușoare, produse de obicei de *S. sonnei* și deseori cu aspect clinic necaracteristic, se vindecă de cele mai multe ori repede fără tratamente antibacteriene, eventual putîndu-se grăbi negativarea coproculturilor prin dezinfectante intestinale.

Cazurile medii, care formează cea mai mare parte din cele recunoscute și trimise spre internare, se tratează de obicei cu scheme standard de 1—4 zile, care — bine alese — dau o proporție mare de succese. Tetraciclina este încă de multe ori eficace sub forma tratamentului de șoc, cu 3 prize distanțate la 12 ore (2 g, 1 g și 1 g la adulți). În locul ei se poate folosi pe timp de 3—4 zile cotrimoxazol. Furazolidonul are o eficacitate mai mică. Celelalte antibiotice se vor folosi cu discernămînt, doar în caz de eșec sau de rezistență manifestă, pentru a limita extinderea rezistenței și multirezistenței (prin factor R).

În *formele severe*, antibioticele au efect net favorabil, alături de rehidratare.

În *formele trenante, cronice și la purtători*, efectele terapiei antimicrobiene sînt mai modeste. Ghidați de antibioticele deja folosite (care nu vor mai fi foarte curînd reutilizate) și de antibiogramă, se pot utiliza și asocieri de două antibiotice, administrate *per os*, adăugind eventual un al 3-lea (neomicină, nitrofuran), în 2 clisme/24 ore, timp de 2—4 zile. Diareea fecaloidă discretă reziduală de după tratament poate fi influențată eventual cu oxichinoleine *(Saprosan, Mexaform)*.

Profilaxia dizenteriei, boală din grupa A, impune declararea individuală și internarea obligatorie pînă se obțin 2—3 coproculturi negative în convalescență. Cea mai eficace profilaxie se face însă prin educație sanitară și igienizarea proceselor în legătură cu alimentația.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Drugs for dysentery, Brit. med. J., 1970, *2*, 36.

Hurmuzache T. — Antibioticele în dizenteria epocii actuale, comunicare la Consfătuirea Actualității în patologia infecțioasă, Iași, 26.X.1974, *3*, 88.

Levine M. M., Dupont K. L., Khoda Bandelov M., Hornick R. B. — Long-term shigella-carrier state, New Engl. J. Med., 1973, *288*, 1 169.

Toma E., Căruntu Fl. , Balş M. — Considerații asupra tratamentului dizenteriei bacilare actuale la adult, comunicare la a III-a Conferință națională de patologie infecțioasă, 27—28. IX. 1973, București, p. 194.

Tong M. J., Martin D. G., Cunningham J. J., Gunning J. J. — Clinical an bacteriological evolution of antibiotic treatment in shigellosis, J. amer. med. Ass., 1970, *214*, 1 841.

8.6.2.4. GASTROENTERITA ACUTĂ INFANTILĂ

Diareele acute *infecțioase* ale sugarului sînt produse de infecții enterale cu aceleaşi bacterii ca la adult, sau de tulpinile enteropatogene de *E. coli.* O foarte mare parte din ele sînt produse de virusurile gastroenteritei infantile: virusuri asemănătoare cu reovirusurile, şi denumite provizoriu rotavirusuri, orbivirusuri, duovirusuri ş.a. O parte mai mică sînt diaree parenterale, urmarea unor infecții extradigestive (pneumonii, otite medii, pielonefrite).

În plus, unele diaree infantile acute sînt de origine *neinfecțioasă:* greşeli calitative sau cantitative de alimentație, alergii, medicamente (mai ales antibiotice), deficiențe enzimatice, tulburări endocrine, avitaminoze, intoxicații, colopatie funcțională ş.a.

Bolile diareice sînt favorizate de vîrsta mică, de prematuritate, de o igienă defectuoasă, de factori meteorologici etc.

Cele mai multe cazuri apar sporadic, dar uneori se înregistrează, mai ales în colectivități, izbucniri de diaree epidemică infantilă produse în special de virusuri sau de *E. coli* enteropatogen.

Diagnosticul de boală se face clinic prin aspectul de gastroenterită acută necaracteristică. Trebuie căutate sistematic cauzele de diaree infecțioasă parenterală, precum şi factorii favorizanți a căror combatere constituie unul din obiectivele terapiei.

Laboratorul poate preciza cu uşurință etiologia doar în infecțiile cu *Salmonella, Shigella* şi *E. coli* enteropatogen. Examinarea în imunofluorescență a frotiurilor din materiile fecale poate furniza un diagnostic etiologic rapid. În marea majoritate a cazurilor, agentul patogen nu poate fi stabilit cu precizie.

Evoluția gastroenteritei la sugari este — spre deosebire de adult — gravă, ducînd rapid la deshidratări acute severe, care merg pînă la şoc (exsicoză, toxicoză anhidremică).

Tratamentul cel mai important îl constituie măsurile dietetice şi de reechilibrare hidroelectrolitică, cauza principală de moarte fiind deshidratarea severă şi nu infecția intestinală în sine.

În primul an de viață, metabolismul este intens şi consumul de energie este în relație cu pierderile de lichide pe toate căile. Excreția de sare este mai mică decît la copilul mai mare, aşa încît diareea, febra, hiperventilația au tendința de a produce frecvent o deshidratare hipertonă (hipernatremie) care poate fi accentuată prin alimente hiperconcentrate şi aport intempestiv de săruri. Consecințele sînt deseori foarte grave. Trebuie să se țină seama că, în diareele acute, există deseori în mod tranzitoriu intoleranță la proteinele din lapte şi la dizaharide (zaharoză, lactoză), dizaharidazele intestinale fiind reduse uneori timp de cîteva săptămîni ulterior. O tulburare deseori asociată este acidoza metabolică.

Deshidratarea masivă trebuie prevenită tratînd corect — prin măsuri simple — deshidratările incipiente, deoarece rehidratarea cazurilor grave este mult mai complicată şi cu rezultate mai slabe. Un copil corect rehidra-

tat se află pe cale de vindecare. El face doar rareori recădere diareică și poate ajunge relativ repede la alimentație completă. *Măsurile de rehidratare diferă în funcție de gradul de deshidratare.*

Cei nedeshidratați vor primi *per os*, în primele 24 ore apă 150 ml/kilocorp, după care se reîncepe alimentația.

Deshidratarea de gradul I (ușoară): sugarul este palid, iritabil, cu ochii ușor înfundați și buze roșu-deschis, are sete. Pierderea ponderală este de 2,5—5%. Tratamentul cel mai simplu este oprirea laptelui și a alimentelor solide pe 24 de ore (maximum 36 de ore), administrîndu-se apă fiartă și răcită 150 ml/kilocorp/24 ore, pentru *menținerea echilibrului*, la care se adaugă 50 ml/kilocorp/24 ore pentru *compensarea pierderilor*. Administrarea lichidelor *per os* se face primele 2—3 ore la fiecare 15 minute (nu mai mult de 60 ml o dată) și apoi la fiecare oră, pînă la completarea necesarului calculat. Apa evită încărcarea osmolară și reduce diareea osmotică. Cu prudență se pot folosi și diverse amestecuri de săruri cu glucoză (pulberi uscate, care se dizolvă extemporaneu într-o cantitate fixă de apă sau ceai de mentă). Un astfel de amestec conține: ClNa 3,5 g, ClK 1,5 g, $NaHCO_3$ 2,5 g, glucoză 20 g pentru un litru de apă (glucoza, substanță bine absorbită în cursul diareei, favorizează mult absorbția intestinală a apei și a electroliților). Amestecul va fi folosit sub control atent medical, existînd riscul amplificării hiperosmolarității. După 24—36 de ore se reia prudent alimentația cu produse lactate diluate, introducîndu-se alimentația normală în ziua a 5-a—a 6-a.

Deshidratarea de gradul II (manifestă): starea generală se alterează, paloarea și înfundarea ochilor se accentuează, apar cearcăne, înfundarea fontanelei, uscăciunea gurii, anorexie, scăderea *turgor*-ului. Pierderea ponderală este de 5—10%. Rehidratarea se face tot *per os*, crescînd la 100 ml/kilocorp/24 ore cantitatea de apă de compensare a pierderilor. Rareori mai este necesară administrarea parenterală de lichide (preferabil glucoză 5%) în plus.

Deshidratarea de gradul III (severă cu șoc): sugarul este relaxat și are, pe lîngă semnele descrise anterior, extremitățile reci, pătate, pulsul imperceptibil, anurie, apatie, prostrație. Pierderea ponderală este de 10—15%. Rehidratarea se face cu 150 + 100 ml lichide/kilocorp/24 ore administrate parenteral, foarte lent, progresiv (risc de convulsii și leziuni neurologice, se pare prin intoxicație cu apă!). Se folosesc succesiv, sub control clinic permanent foarte atent și preferabil sub urmărirea repetată a echilibrului acido-bazic și al ionogramei, soluții macromoleculare, bicarbonat de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, soluții de aminoacizi.

Nu se dau antibiotice de rutină, ci doar dacă există dovezi bacteriologice sau epidemiologice că agentul responsabil este *E. coli* (neomicină sau kanamicină *per os)* sau altă bacterie sensibilă la antibiotice sau dacă bolnavul are și alte infecții asociate, situație mai rar întîlnită. Dacă starea bolnavului rehidratat corect nu se ameliorează, se va suspecta o infecție sistemică și, ca atare, se vor administra *per os* antibiotice absorbabile (ampicilină, cotrimoxazol) sau parenteral (kanamicină, gentamicină).

Profilaxia gastroenteritelor infantile se face printr-o igienă alimentară corectă și prin evitarea contactului cu copiii cu diaree acute, aceștia fiind de obicei foarte infecțioși. În cîteva ore,

suprafețele și aerul din jurul bolnavului sînt intens contaminate prin contact direct, mîini, praf, aerosoli, curenți de aer. Administrarea de antibiotice bolnavului nu oprește eliminarea și răspîndirea germenilor, acestea scăzînd doar pe măsură ce scaunele tind să se normalizeze. Chiar la ieșirea din spital, destui convalescenți mai elimină germeni, mai ales virusuri și *E. coli* enteropatogeni. Izolarea bolnavului și măsurile de curățenie strictă sînt singurele măsuri profilactice eficiente. În izbucnirile epidemice grave de gastroenterită infantilă din colectivități se iau măsuri foarte severe de izolare, curățenie, dezinfecție și eventual oprirea altor internări pînă la rezolvarea epidemiei. Apariția într-o secție a unui spital de copii a 2—3 cazuri de diaree, mai ales produse de *E. coli*, trebuie să fie considerată drept izbucnire epidemică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Caul E. O., Clarke S. K. R. — Coronavirus propagated from patient with non-bacteriel gastroenteritis, Lancet, 1975, *2*, 953.

Hara M. și colab. — Duovirus in schoolchildren with gastroenteritis, Lancet, 1976, *1*, 311.

Hirschhorn N. — Single solution for oral therapy of diarrhoea, Lancet, 1975, *1*, 1 049.

Hirschorn N., Cash R. A., Woodward W. E., Spivey G. H. — Oral fluid therapy of Apache children with acute infetious diarrhoea, Lancet, 1973, *2*, 15.

Hirschorn N., Westley T. A. — Oral rehidration of children with acute diarrhoea, Lancet, 1972, *2*, 494.

* * * — Infantile gastroenteritis, Brit med. J., 1970, *3*, 2.

Ironside A. G., Tuxford A. F., Heyworth B. — A survey of infantile gastroenteritis, Brit. med. J., 1970, *3*, 30.

Shepherd R. W. și colab. — Infantile gastroenteritis: a clinical study of reovirus-like agent infections, Lancet, 1975, *2*, 1 082.

* * * — Virus of infantile gastroenteritis, Brit. med. J., 1975, *3*, 555.

8.6.2.5. COLIENTERITA

Unele tipuri serologice de *E. coli* sînt enteropatogene datorită proprietăților lor de aderență epitelială, invazivitate și toxigeneză. Ele sînt capabile să producă infecții intestinale, uneori severe, alteori subclinice, cîteodată în izbucniri epidemice, la sugari și copiii mai mici de 2 ani și jumătate. *E. coli* are 3 tipuri de antigene. Există 157 de *antigene* O (somatice), 93 de *antigene* K (somatice de înveliș sau capsulare) care cuprind cel puțin 3 varietăți (L, A și B) și 52 de *antigene* H (capsulare). Din foarte numeroasele serotipuri existente, doar unele din serogrupa OB sînt enteropatogene, 13 dintre acestea fiind implicate în 75% din bolile diareice infantile de această etiologie, și anume:

O 26 : K60 (B6) : NM
O 26 : K60 (B6) : H11
O 55 : K59 (B5) : NM
O 55 : K59 (B5) : H6
O 55 : K59 (B5) : H7
O 111 a, 111 b : K58 (B4) : NM
O 111 a, 111 b : K58 (B4) : H2
O 111 a, 111 b : K58 (B4) : H12
O 125 a, 125 c : K70 (B15) : H21
O 126 : K71 (B16) : NM
O 126 : K71 (B16) : H27
O 127 : K63 (B8) : NM
O 128 a, 128 c : K67 (B12) : H12.

Există însă și alte serotipuri de *E. coli care pot produce boli diareice la copii și rareori și la adulți*. Serotipurile de E. coli enteropatogen se pot găsi și la copii și adulți sănătoși, precum și la unele animale cu enterite, aceștia constituind — alături de copiii cu colienterită — izvorul de infecție. Patogenitatea lor este variabilă, reactivitatea

organismului avînd rol foarte mare în apariţia şi forma bolii.

Diagnosticul de colienterită este sugerat clinic de o enterită gravă apărută mai ales la copiii sub 6 luni sau la cei cu anomalii congenitale diverse. Boala poate evolua rapid spre deshidratare severă (vechea *cholera infantum)*, prin scaune apoase, sau păstrează un caracter mai benign, de gastroenterită nespecifică. Uneori (şi la adulţi) ia un aspect identic cu dizenteria bacilară.

Criteriul epidemiologic de diagnostic îl constituie apariţia mai multor cazuri asemănătoare, concomitent sau succesiv, într-o colectivitate de copii mici.

Precizarea etiologiei se face prin evidenţierea în coproculturi — sau, mai rapid, prin examenul imunofluorescent al frotiurilor din fecale — a serotipurilor enteropatogene de *E. coli*. Cum tiparea serologică exactă este dificilă şi ia mult timp, laboratoarele obişnuite se mulţumesc să cerceteze aglutinabilitatea tulpinilor de *E. coli* izolate cu un ser polivalent OB, corespunzător celor 13 tulpini principale. Rezultatele de laborator trebuie interpretate prudent, prin coroborare cu datele clinice şi epidemiologice. Izolarea din fecale a altor serotipuri de *E. coli* nu are de obicei nici o semnificaţie, cu excepţia cazurilor în care serotipul izolat se găseşte la mai multe cazuri dintr-o epidemie.

Terapia principală este, ca şi la celelalte gastroenterite infantile, rehidratarea şi dieta. *E. coli* enteropatogen este variabil sensibil la antibiotice, deseori multirezistent. Aminoglicozidele pe cale orală (neomicină, circa 100 mg/kilocorp/24 ore), colistina *per os*, 10—15 mg/kilocorp/24 ore, ampicilina) la nevoie parenteral), cotrimoxazolul sînt printre cele mai frecvent active.

Profilaxia se face prin măsuri de curăţenie şi trierea (prin coproculturi şi/sau examen imunofluorescent al materiilor fecale) copiilor — chiar a celor fără diaree — nou admişi în diversele colectivităţi de sugari şi copii mici. Foştii bolnavi vor fi cercetaţi pentru eventuala stare de purtător convalescent.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Acute infective gastroenteritis, Brit. med. J., 1969, *2*, 263.

* * * — Acute infective gastroenteritis, Brit. med. J., 1972, *2*, 668.

Sack D. A. şi colab. — Enterotoxigenic Escherichia coli and reovirus-like agent in rural Bangladesh, Lancet, 1976, *1*, 659.

Walman H. B., Wirmers M. J. — Use of antibiotics in acute gastroenteritis among infants in hospital, Lancet, 1969, *2*, 1 122.

8.6.2.6. DIAREEA CĂLĂTORILOR

Diareea acută a călătorilor are unele caractere care justifică, în mare măsură, separarea ei de alte boli diareice.

Ea apare la călători, mai ales — dar nu exclusiv — la cei ce se deplasează în zonele mai calde, de obicei după 2—3 zile de la începutul călătoriei. Diareea este apos-mucoasă, însoţită de dureri abdominale şi greţuri. Deseori se asociază — în ciuda unei febre mici — o stare generală destul de rea (frisoane, curbatură, prostraţie) care scoate din acţiune cca 1/3 dintre bolnavi. Boala se vindecă de cele mai multe ori în 3—4 zile. Rareori durează pînă la 10 zile.

Etiopatogenia acestei boli este încă obscură. De obicei nu se poate evidenţia un agent infecţios incriminabil. Este posibil să concure mai mulţi factori convergenţi care, izolaţi, ar fi insuficienţi pentru a produce boala: modi-

ficarea alimentației, igiena defectuoasă, factorii psihologici etc.

Diagnosticul se face pe criteriile clinice și epidemiologice amintite. Laboratorul va interveni numai cînd există suspiciunea de etiologie specifică.

Terapia este dietetică și simptomatică. Profilaxia se face prin măsuri igienice. Chimioprofilaxia cu dezinfectante intestinale are o eficiență moderată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Rowe B., Taylor J., Bettelheim K. A. — An investigation of traveller's diarrhoea, Lancet, 1970, *1*, 1.

Schultz M. G. — Enterovioform for preventing traveller's diarrhoea, J. Amer. med. Ass., 1972, *220*, 273.

8.6.2.7. GIARDIAZA

Giardiaza (lambliaza) este o infecție produsă de protozoarul flagelat *Giardia lamblia*. Parazitul se găsește în duoden și jejun, uneori și la persoane normale, mult mai frecvent la copii și la persoane cu deficiențe imunologice umorale. Manifestările clinice depind de reactivitatea organismului gazdă. Uneori apar mici epidemii prin consumul de apă cu chisturi care pot să nu fie reținuți de metodele obișnuite de filtrare.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe unele manifestări digestive necaracteristice, rareori acute, mai frecvent subacute, extinse pe mai multe săptămîni. Bolnavii prezintă inapetență, grețuri și uneori vărsături, meteorism, dureri vagi supraombilicale, uneori colici intestinale și diaree apoasă moderată. Prelungirea acestor manifestări poate duce la tulburări de malabsorbție, pierdere ponderală, nervozitate.

Diagnosticul etiologic poate fi precizat prin găsirea de trofozoiți mobili, ușor de recunoscut, în lichidul duodenal și în scaunele lichide sau de chisturi bi- sau tetranucleate în preparate din fecalele solide, colorate cu soluție Lugol.

Tratamentul se face cu preparate imidazolice, administrate după diverse scheme.

Metronidazolul se administrează la adulți în doză de 750 mg/24 ore, în 3 prize, în preajma meselor, pe o perioadă de 10 zile, sau 2 g/24 ore în doză unică, timp de 3 zile. La copii se fac tratamente de 5 zile cu doze zilnice de 500 mg la grupa 9—12 ani, 375 mg la cei de 4—8 ani, 250 mg la cei de 2—4 ani și 125 mg pentru copiii mai mici de 2 ani.

Tinidazolul *(Fasigyn)* se administrează la adult în doză totală unică de 2 g, în timpul mesei, sau 300 mg/24 ore, în 2 prize, timp de 7 zile. La copii se administrează 50—60 mg/kilocorp/24 ore în doză unică, timp de 3 zile.

Se mai poate folosi atebrină, 300 mg/24 ore p.o. timp de 3 zile, la adulți. La copii atebrina se administrează zilnic, timp de 5 zile, 200 mg la grupa 4—8 ani și 100 mg la cei mai mici de 4 ani.

În cazul în care reapar chisturi în fecale, este necesar să se repete cura de chimioterapie după 10—14 zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Anderson T. și colab. — Outbreak of giardiasis: effect of a new antiflagellate drug, tinidazole, Brit. med. J., 1972, *2*, 449.

Green E. Lynch D. M., McFadzean J. A., Pugh I. M. — Treatment of giardiasis, Brit. med. J., 1974, *3*, 411.

Jokipii L., Jokipii A. M. M., — Giardiasis in travelers: a prospective study, J. infect. Dis., 1974, *130*, 295.

8.6.2.8. DIAREEA PRODUSĂ DE ANTIBIOTICE

Antibioticele pot produce diaree — de obicei moderată — care se interferează cu simptomele bolii pentru care au fost aplicate şi care — rareori — constituie o complicaţie redutabilă.

Incidenţa diareei produse de antibiotice este în primul rînd în funcţie de tipul medicamentului. Următoarele antibiotice produc mai frecvent diaree, în ordine descrescîndă: lincosanidele (lincomicina şi clindamicina), tetraciclinele, ampicilina, cloramfenicolul, aminoglicozidele. Tratamentele cu doze mari şi prelungite produc mai frecvent diaree, dar această condiţie nu este obligatorie.

Patogenia acestei forme de diaree este obscură şi foarte probabil complexă.

Unele antibiotice acţionează direct pe mucoasa intestinală. Astfel ele pot reduce activitatea lactazei intestinale (malabsorbţia dizaharidică duce la creşterea presiunii osmotice intraluminale), inhibă hidroliza intraluminală a trigliceridelor cu lanţ lung, inhibă lipaza pancreatică (ducînd la malabsorbţia grăsimilor), cresc excreţia de acizi biliari, scurtează vilozităţile intestinale.

Antibioticele influenţează calitativ şi cantitativ flora intestinală, dar numai în unele cazuri — de obicei cele severe — ducînd la înmulţirea excesivă a stafilococilor şi candidelor.

Terenul are o mare importanţă, unele persoane refăcînd diareea la reluarea aceluiaşi antibiotic sau a altora, chiar cu doze mici. Aceste persoane au o cantitate scăzută de IgM şi mai ales de IgAs (secretate de mucoasă şi independente de IgA circulante), fapt care permite dezvoltarea unei încărcături bacteriene excesive ce contribuie la modificările amintite ale metabolismului lactozei şi sărurilor biliare.

Diagnosticul se pune pe apariţia unei diaree, de obice de aspect banal, nesugestiv, în cursul unui tratament antibiotic pentru o infecţie extradigestivă sau pe persistenţa sau accentuarea unei diaree acute aflate sub tratament antimicrobian. Există 3 forme clinicoetiologice principale.

Enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice este determinată mai ales de lincosanide — ceea ce impune selectarea cu grijă a indicaţiilor lor — dar şi de alte antibiotice. Ea apare cu precădere la bolnavii operaţi pe abdomen (uneori chiar netrataţi cu antibiotice!), mai ales în obstrucţiile neoplazice ale colonului, dar și în operaţiile pe stomac. Boala începe brusc, la cîteva zile după începerea tratamentului cu antibiotice şi/sau după operaţie, cu şoc, febră ridicată, pierderi mari de lichide prin vărsături şi diaree (aceasta nu este întotdeauna manifestă), deshidratare masivă, acidoză metabolică, pierderi mari de Na şi K, insuficienţă renală acută. Moartea se produce deseori în primele 24 de ore. Diareea este explozivă cu caracter apos, dar conţinînd şi sînge şi puroi. Patognomonică este eliminarea unui adevărat „cilindru intestinal" care este de fapt o pseudomembrană intactă, urmarea unei inflamaţii necrotice a mucoasei. La cei operaţi, diareea poate lipsi prin ileus, cu stagnarea lichidelor în intestin. Uneori se asociază diverse semne neurologice. Bacteriemia este rară.

Rectoscopia, rar posibilă din cauza stării generale grave, evidenţiază o mucoasă cu pete albicioase sau verzui şi cu depozite de exsudat cremos aderent sau uşor detaşabil, sub care se vede o mucoasă edemaţiată. De obi-

cei este afectat numai colonul, dar la cei operați recent poate fi interesat și intestinul subțire, duodenul și chiar stomacul. În scaune se găsesc cantități mari de *Proteus* și de *Pseudomonas aeruginosa.*

Enterocolita stafilococică produsă de antibiotice (a nu se confunda cu toxiinfecția alimentară produsă de stafilococi cu enterotoxină!) este declanșată de tetracicline, dar și de aminoglicozide, mai ales la bolnavii tratați chirurgical. Manifestările sînt tot atît de grave ca și în enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice, dar lipsesc pseudomembranele. Există o mare tendință la diseminare, cu bacteriemie și metastaze septice. Diagnosticul poate fi pus prompt prin frotiul din materiile fecale, investigație care evidențiază o cantitate foarte mare de stafilococi și polinucleare. Coprocultura, de mică utilitate prin răspunsul ei tardiv, evidențiază o mare cantitate de *Staphylococcus aureus*, de obicei multirezistent la antibiotice.

Enterocolita candidiazică produsă de antibiotice, controversată de unii autori, este de obicei ușoară, prelungită, însoțită de prurit anal. Frotiurile din scaun și coproculturile evidențiază o cantitate foarte mare de *Candida* (o cantitate mică este nesemnificativă).

Tratamentul diareelor produse de antibiotice începe întotdeauna cu *întreruperea antibioticului respectiv*, ceea ce duce, de obicei, rapid la vindecare. În formele severe este esențial tratamentul urgent de deșocare, cu reechilibrare hidroelectrolitică.

În enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice se obțin rezultate bune cu colestiramină, 2—4 g × 3/24 ore (probabil prin modificarea metabolismului sărurilor biliare în intestin). În caz de eșec și stare toxică gravă, se obțin unele rezultate cu corticoterapie. În cazurile cu ileus pronunțat, se recurge la tratament chirurgical.

În enterocolita stafilococică produsă de antibiotice se administrează oral și/sau parenteral antibiotice active pe stafilococii rezistenți la penicilină G (oxacilină).

În enterocolita cu *Candida*, dă de obicei rezultate prompte nistatina.

Profilaxia se face prin restrîngerea abuzului de antibiotice — mai ales la bolnavii tratați chirurgical — și prin utilizarea doar cu indicații majore a lincosanidelor (de exemplu, infecții grave cu anaerobi și mai ales cu *Bacteroides fragilis*).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Antibiotic diarrhoea, Brit. med. J., 1975, *4*, 243.

Keusch G. T., Present D. H. — Summary of a workshop on clindamycin colitis, J. infect. Dis., 1976, *133*, 578.

Price A. B., Davies D. R. — Pseudomembranous colitis, J. clin. Path., 1977, *30*, 1.

Tedesco I. J., Barton R. W., Alpers D. H. — Clindamycin — associated colitis. A prospective study, Ann. intern. Med., 1974, *81*, 429.

8.6.2.9. ENTEROCOLITA NECROTICĂ A SUGARULUI

Enterocolita necrotică este o boală diareică foarte gravă a perioadei neonatale și a sugarului mic, favorizată de prematuritate, ruptură precoce a membranelor, lichid amniotic infectat, boală maternă (eclampsie, diabet zaharat). Patogenia, obscură, pare complexă: receptivitate infecțioasă mare, hipoxie intestinală, înghițire de lichid amniotic infectat, invazie bacteriană — uneori cu bacteriemie — cu agenți nespecifici. Ileonul terminal și colonul au peretele

foarte inflamat cu caracter necrotic, flegmonos sau pseudomembranos, cu tendință la perforație și peritonită consecutivă.

Diagnosticul se pune în primul rînd clinic, pe apariția — la un sugar cu factori favorizanți — a unei diaree grave, cu vărsături și ileus. Se disting două forme clinice.

Forma fulgerătoare apare la cîteva zile de la naștere și începe brusc, deseori cu șoc, cu dispnee, febră, vărsături bilioase sau chiar sanguinolente, scaune diareice apoase, apoi mucoase-sanguinolente, urmate de ileus sau subileus (meteorism, zgomote intestinale, semne radiologice). Examenul radiologic, repetat la intervale mici, poate evidenția: meteorism intestinal, pneumatoză intestinală (prezența de gaze în peretele intestinal, prin pătrunderea bacteriilor formatoare de gaze în țesuturi, semn precoce foarte prețios), prezență de gaze în sistemul port (semn aproape patognomonic, găsindu-se numai în unele septicemii și în cateterisme ale venei ombilicale) sau pneumoperitoneu (semn de perforație intestinală).

Forma postnatală se instalează mai lent, în primele 10 săptămîni după naștere, avînd aspectul unei diaree banale, care se agravează progresiv — uneori cu evoluție oscilantă/recidivantă — prin apariția scaunelor sanguinolente, vărsăturilor, ileusului.

Diagnosticul diferențial se face cu atrezia ileonului sau a colonului, cu volvulusul și cu invaginația intestinală. Radiologia contribuie substanțial la diagnostic, prin evidențierea pneumatozei intestinale și a pneumoperitoneului.

Terapia constă în reechilibrare hidroelectrolitică, alimentare parenterală, antibiotice active pe bacilii enterali aerobi și anaerobi (ampicilină, aminoglicozide, lincosanide și — în lipsa acestora din urmă — cloramfenicol sau metronidazol), imunoglobuline standard. Aceasta duce uneori la vindecare, dar cîteodată apar recidive. Perforația intestinală trebuie diagnosticată cît mai precoce și se tratează chirurgical. Mortalitatea globală este în jur de 50%.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Berger G., Schwarze R. — Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings, Schweitz. med. Wschr., 1973, *103*, 813.

Hampe, E., Heiming E. — Ein Beitrag zur Behandlung des Enterocolitis necroticans, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 509.

Stein H., Beck J., Solomon A., Schmaman A. — Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies, Brit. med. J., 1972, 2, 616.

8.6.3. BOLILE DIAREICE CRONICE

În cele mai multe diaree cronice, infecția nu are nici un rol sau este doar un fenomen secundar, fiind favorizată și întreținută de boala digestivă de fond, cu etiopatogenie variată, uneori incomplet elucidată. Din acest motiv, terapia antiinfecțioasă este de cele mai multe ori neindicată și chiar nocivă, întrucît întîrzie explorările ce pot preciza diagnosticul real.

Atitudinea practică recomandabilă este de a parcurge etapele următoare:

— Se începe prin *excluderea rapidă a cauzelor infecțioase rare* de diaree prelungită, cum sînt dizenteria cronică, lambliaza, candidiaza, tuberculoza ileocecală, limfogranulomatoza venerică. Aceasta se face prin mijloace bacteriologice, parazitologice, rectoscopie etc.

foarte inflamat cu caracter necrotic, flegmonos sau pseudomembranos, cu tendință la perforație și peritonită consecutivă.

Diagnosticul se pune în primul rînd clinic, pe apariția — la un sugar cu factori favorizanți — a unei diaree grave, cu vărsături și ileus. Se disting două forme clinice.

Forma fulgerătoare apare la cîteva zile de la naștere și începe brusc, deseori cu șoc, cu dispnee, febră, vărsături bilioase sau chiar sanguinolente, scaune diareice apoase, apoi mucoase-sanguinolente, urmate de ileus sau subileus (meteorism, zgomote intestinale, semne radiologice). Examenul radiologic, repetat la intervale mici, poate evidenția: meteorism intestinal, pneumatoză intestinală (prezența de gaze în peretele intestinal, prin pătrunderea bacteriilor formatoare de gaze în țesuturi, semn precoce foarte prețios), prezență de gaze în sistemul port (semn aproape patognomonic, găsindu-se numai în unele septicemii și în cateterisme ale venei ombilicale) sau pneumoperitoneu (semn de perforație intestinală).

Forma postnatală se instalează mai lent, în primele 10 săptămîni după naștere, avînd aspectul unei diaree banale, care se agravează progresiv — uneori cu evoluție oscilantă/recidivantă — prin apariția scaunelor sanguinolente, vărsăturilor, ileusului.

Diagnosticul diferențial se face cu atrezia ileonului sau a colonului, cu volvulusul și cu invaginația intestinală. Radiologia contribuie substanțial la diagnostic, prin evidențierea pneumatozei intestinale și a pneumoperitoneului.

Terapia constă în reechilibrare hidroelectrolitică, alimentare parenterală, antibiotice active pe bacilii enterali aerobi și anaerobi (ampicilină, aminoglicozide, lincosanide și — în lipsa acestora din urmă — cloramfenicol sau metronidazol), imunoglobuline standard. Aceasta duce uneori la vindecare, dar cîteodată apar recidive. Perforația intestinală trebuie diagnosticată cît mai precoce și se tratează chirurgical. Mortalitatea globală este în jur de 50%.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Berger G., Schwarze R. — Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings, Schweitz. med. Wschr., 1973, *103*, 813.

Hampe, E., Heiming E. — Ein Beitrag zur Behandlung des Enterocolitis necroticans, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 509.

Stein H., Beck J., Solomon A., Schmaman A. — Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies, Brit. med. J., 1972, 2, 616.

8.6.3. BOLILE DIAREICE CRONICE

În cele mai multe diaree cronice, infecția nu are nici un rol sau este doar un fenomen secundar, fiind favorizată și întreținută de boala digestivă de fond, cu etiopatogenie variată, uneori incomplet elucidată. Din acest motiv, terapia antiinfecțioasă este de cele mai multe ori neindicată și chiar nocivă, întrucît întîrzie explorările ce pot preciza diagnosticul real.

Atitudinea practică recomandabilă este de a parcurge etapele următoare:

— Se începe prin *excluderea rapidă a cauzelor infecțioase rare* de diaree prelungită, cum sînt dizenteria cronică, lambliaza, candidiaza, tuberculoza ileocecală, limfogranulomatoza venerică. Aceasta se face prin mijloace bacteriologice, parazitologice, rectoscopie etc.

— *Se precizează cît mai ferm entitatea nosologică în cauză* prin examene convergente clinice, rectoscopice, radiologice, histologice, imunologice ș.a. Atenție deosebită trebuie dată depistării precoce a neoplasmelor digestive și a bolilor cu potențial de transformare malignă, cum sînt mai ales rectocolita ulceroasă și polipoza intestinală. O greșeală comună este pierderea unui timp prețios prin rămînerea nejustificată și prelungită la diagnosticul vag de „colită" și la tentativele de a obține rezultate prin diverse diete drastice și/sau prin medicamente antibacteriene diverse.

Deficitele de IgA_s (secretorii) pot determina diaree febrile repetate, diaree cronice, sindroame asemănătoare cu sprue, enteropatie exsudativă, sindroame de malabsorbție.

— *Se aplică tratamentul potrivit al bolii de fond*, care — cu excepția rectocolitei ulceroase — nu include medicamente antiinfecțioase.

— *În cursul episoadelor de acutizare se reiau cercetările bacteriologice și parazitologice*, dată fiind tendința relativ crescută a acestor bolnavi la supra- și reinfecții cu agenți patogeni. În caz de depistare certă a unei infecții supraadăugate, se aplică un tratament etiologic scurt, după una din schemele descrise pentru diareele acute.

Prezentăm mai jos bolile diareice prelungite care pun mai frecvent probleme de terapie antiinfecțioasă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Paris J., Paris J. G., Roger J. — Facteurs immunologiques dans les diarrhées prolongés. Constitution et rôle du système immunitaire intestinal, Méd. Hyg., 1975, *33*, 1 266.

8.6.3.1. COLOPATIA FUNCȚIONALĂ

Colopatia funcțională (colonul iritabil sau — denumiri mai improprii — colita mucoasă sau spastică) este o boală cu frecvență în creștere caracterizată prin tulburări digestive funcționale, fără leziuni anatomice, care apar în condiții de tensiune psihică, la persoane cu predispoziție psihonevrotică.

Diagnosticul este sugerat de dureri abdominale, variat localizate la persoane diferite, dar de obicei constant localizate la aceeași persoană, însoțite de perioade de diaree apoasă sau mucoasă, care alternează cu alte perioade de constipație. Colonul este deseori spastic. Bolnavul, în mod obișnuit cu o reactivitate psihologică particulară (hipersensibil, introvertit etc.), este preocupat de boala sa, dar starea generală este frecvent puțin sau deloc influențată. Tulburările digestive nu sînt net dependente de dietă, dar sînt bine influențate de relaxarea psihică obținută prin schimbarea microclimatului, sau prin medicamente psihotrope. Boala are mare tendință la recidive și afectează cu precădere sexul feminin. Cum nu există semne clinice, paraclinice sau de laborator de confirmare netă a diagnosticului, aceasta se face doar prin excluderea altor boli asemănătoare clinic, dar cu patogenie organică.

Terapia este complexă și dificilă. Psihoterapia, schimbarea preocupărilor, rezolvarea stărilor conflictuale, psiholepticele constituie principalele metode. Dieta are efect secundar, iar terapia antibacteriană este aproape întotdeauna ineficientă. Este total nejustificată utilizarea prelungită sau repetată a dezinfectantelor intestinale, care au o eficiență aproape exclusiv

psihoterapică şi care pot produce efecte adverse, mai ales de ordin neurologic şi endocrin.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Franken F. H. — Behandlung funktionelles Darmbeschwerden, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 311.

* * * — Iritable bowel syndrome, Brit. med. J., 1971, *4*, 197.

8.6.3.2. RECTOCOLITA ULCEROASĂ

Această boală inflamatorie difuză rectocolică, relativ frecventă, de etiologie necunoscută, începe şi evoluează uneori sub formă necaracteristică, putînd fi confundată cu diverse diaree acute recidivante, mai ales cu dizenteria.

Diagnosticul este sugerat de repetarea unor episoade diareice cu dureri abdominale, tenesme rectale, uneori cu fenomene generale de tip infecţios (febră, frison, stare toxică). Boala este mai frecventă la bărbaţi pînă la 30 de ani. Examinarea macroscopică a scaunului întăreşte suspiciunea. El este semilichid, cu fecale, mucus, puroi, sînge lichid sau uneori în cheaguri. Dacă boala este limitată la rect, scaunele pot fi tari, învelite cu mucus, puroi şi sînge. Microscopic, se găsesc în fecale multe hematii şi polinucleare. Diagnosticul este confirmat de rectoscopie (friabilitate a mucoasei, hiperemie, edem, mici abcese, ulceraţii, exsudat mucopurulent sanguinolent, pseudopolipi) şi de clisma baritată cu contrast de aer (ulceraţii, megacolon toxic, pseudopolipi).

Tratamentul este complex. Dieta are rol mic. Sulfasalazina *(Salazopyrin)*, p.o. 3—4 g/24 ore, intermitent sau prelungit (cu doze mai mici), are efectul cel mai favorabil dintre medicamentele antibacteriene. În acutizări se poate încerca cloramfenicolul, aminoglicozidele, cotrimoxazolul. Corticoterapia sistemică (intermitentă, la 2 zile) sau locală are efect favorabil. Uneori este necesară terapia chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

De Dombal F. T. — Ulcerative colitis. Epidemiology and aetiology, course and prognosis, Brit. med. J., 1971, *1*, 649.

Truelove S. C. — Ulcerative colitis. Medical treatment, Brit. med. J. 1971, *1*, 651.

8.6.3.3. BOALA CROHN

Boala Crohn, numită şi enterita regională, este o boală cronică rară, cu acutizări, uneori cu caracter familial, de etiologie necunoscută. Ea este caracterizată printr-o inflamaţie granulomatoasă a submucoasei care duce la ulceraţii ale mucoasei, la necroze cu formare de fistule, la cicatrice şi la distrucţii progresive, din aproape în aproape, ale intestinului.

Diagnosticul este sugerat de prezenţa unor episoade repetate şi prelungite de diaree, dureri abdominale, distensie intestinală, apariţia de formaţiuni abdominale palpabile, sîngerări rectale, fistule abdominale sau perianale, sindrom de malabsorbţie şi afectarea progresivă a stării generale (febră, pierdere în greutate, hipocratism digital). Tactul rectal poate evidenţia stricturi anale, mai ales la cei cu fistule.

Examenul radiologic este de foarte mare ajutor. *În faza nestenozantă*, el pune în evidenţă o mucoasă lipsită de detalii şi rigidă, dînd un aspect tubular segmentului intestinal respectiv. An-

sele sînt distanțate de inflamația mezenterului. În *faza stenozantă*, care poate coexista cu precedenta, apare îngustarea lumenului, cu dilatarea ansei aferente în care se acumulează mucus și, cel mai caracteristic, traiecte fistuloase mai ales în zona ileocecală (se mai întîlnesc doar în actinomicoză).

Diagnosticul este confirmat histologic.

Terapia este complexă și trebuie bine adaptată fiecărui caz. Tratamentul de fond este psihoterapic și de menținere a unei stări de nutriție acceptabilă. Corticoterapia poate avea efect spectaculos în faza acută și, în aceste cazuri, poate fi mult prelungită (eventual cu o schemă de administrare la 2 zile), ea încetinind evoluția. Efecte bune se obțin uneori cu sulfasalazină, administrată ca în rectocolita ulceroasă. În complicațiile supurate se intervine scurt cu aminoglicozide, cotrimoxazol, ampicilină, pentru a trece de momentele critice, dar fără efect pe boala însăși. Intervenția chirurgicală este indicată în stenoze, fistule, sindrom de ansă stagnantă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Hillemand B. — La maladie de Crohn, Cah. Coll. Med., 1969, *10*, 833.

8.6.3.4. DIAREEA CANDIDIAZICĂ

Contestată de unii autori, ea pare a fi totuși o realitate.

Diagnosticul este sugerat de o diaree cu scaune apoase multiple care durează săptămîni și chiar luni, fără a avea de obicei o cauză determinantă sau favorizantă decelabilă. Starea generală se menține bună. Precizarea etiologiei se face prin examinarea microscopică directă a materiilor fecale suspendate în soluție salină, cu care ocazie se evidențiază o cantitate mare de levuri și micelii. Culturile sînt semnificative doar dacă evidențiază candide în cantitate masivă, deoarece acești fungi se pot găsi în număr mic și în fecalele persoanelor normale.

Terapia se face cu nistatină *(Stamicin)* 500 000—1 000 000 U. administrate de 3 ori/24 ore, timp de 7—10 zile. Diareea scade din prima zi de tratament. Eșecul acestei terapii infirmă diagnosticul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Kane J. G., Chretien J. H., Garagusi V. F. — Diarrhoea caused by candida, Lancet, 1976, *1*, 335.

8.6.3.5. BOALA DIVERTICULARĂ A COLONULUI

Această boală se datorește unei tulburări de motilitate a colonului, produsă — în parte cel puțin — prin consumul excesiv de alimente rafinate, lipsite de fibre dietetice (celuloză, hemiceluloză, lignină, pectine ș.a.). Ea este în creștere în țările industrializate și trebuie avută în vedere în fața unor tulburări intestinale care apar după vîrsta de 50 de ani. Termenul de boală diverticulară include *diverticuloza* propriu-zisă și *diverticulita*, inflamația diverticulilor însoțită de diverse complicații.

Diagnosticul este sugerat de o evoluție prelungită cu dureri abdominale, mai ales în fosa iliacă stîngă, care este sensibilă la palpare, sau cu constipație întreruptă de episoade diareice și de febră inexplicabilă. Rareori se produc perforații cu peritonită, fistule, aderențe. Colita ischemică poate produce manifestări asemănătoare. Diagnosti-

cul poate fi elucidat numai prin clisma baritată. Pregătirea prin clisme evacuatoare energice este periculoasă. Rectoscopia nu este relevantă, leziunile fiind situate deasupra nivelului abordabil. Fibroscopia poate fi uneori utilă.

Terapia, în cazurile ușoare, constă în evitarea alimentelor foarte dure, cartilaginoase, a cojilor de fructe. În episoadele de diaree însoțite de febră sînt indicate tetraciclina, cotrimoxazolul, ampicilina. În hemoragii sau alte complicații severe este indicată cura chirurgicală.

8.6.3.6. TUMORILE RECTOCOLICE

Tumorile rectocolice, mai rar cele intestinale, sînt însoțite deseori de diaree și sîngerări digestive prelungite, posibil a fi confundate cu cele infecțioase.

Polipii colonului, formațiuni ce pot fi depistate rectoscopic sau radiologic, sînt de natură variată care nu poate fi determinată decît histologic: inflamatoare (în colita ulceroasă și boala Crohn) sau tumorală (benignă sau malignă). Polipii benigni, de obicei multipli, au tendință la malignizare.

Carcinomul de colon este frecvent, mai ales la persoane de peste 45 de ani, și este situat de obicei la nivelul rectosigmoidului, deci ușor decelabil rectoscopic, radiologic și uneori prin tact rectal. El poate însă apărea la orice vîrstă și la orice nivel al colonului.

Diagnosticul prezumtiv se pune de obicei după cîteva luni de evoluție pe baza unor manifestări ca: modificări progresive ale golirii intestinului și dimensiunilor scaunului, prezența de sînge — modificat sau nu — în scaun, dureri abdominale, alterarea stării generale (uneori apare doar tardiv). Polipii adenomatoși viloși, mai rar întîlniți, pot produce diaree apoasă, uneori importantă, bogată în potasiu. În toate aceste cazuri, rectoscopia și clisma baritată sînt obligatorii.

Terapia tumorilor rectocolice este chirurgicală. Este o mare greșeală să se încerce modificarea manifestărilor amintite prin terapie antibacteriană sau simptomatică, fără a face explorările paraclinice obligatorii.

9

INFECȚIILE HEPATICE ȘI BILIARE

Infecțiile ficatului sînt boli frecvente, de cele mai multe ori ușoare sau subclinice (de exemplu, marea majoritate a hepatitelor virale), dar uneori cu evoluție severă, antrenînd probleme dificile medico-chirurgicale.

Infecția poate afecta preponderent celulele hepatice sau căile biliare, în mod difuz sau — mai mult sau mai puțin — localizat.

Infecțiile hepatocelulare difuze, boli de domeniu medical, sînt de multe ori *primare*. Infecția se cantonează de la început și preponderent la nivelul ficatului, iar aspectul clinic este de „hepatită": inapetență, hepatalgii cu hepatomegalie, icter, alterarea testelor de laborator de citoliză, de insuficiență hepatocelulară, de colestază sau de inflamație mezenchimatoasă.

În multe alte cazuri există o *lezare difuză hepatică secundară*, în urma unor infecții sistemice (salmoneloze, leptospiroze, malarie, trichinoză, tuberculoză hematogenă), ale altor organe (pneumonie, gonoree, apendicită, peritonită), ale parazitozelor intestinale, ale infecțiilor căilor biliare ș.a.m.d. În aceste cazuri, lezarea hepatică este de obicei redusă, uneori evidențiabilă doar prin teste de laborator, iar aspectul clinic este acela caracteristic al bolii principale.

Alte infecții afectează preponderent *căile biliare intra- și extrahepatice*, acestea fiind de cele mai multe ori boli de interes medico-chirurgical sau pur chirurgical, deoarece obstrucția biliară este factorul favorizant principal care trebuie deseori înlăturat pe cale operatorie.

În sfîrșit, alte infecții — tot de interes medicochirurgical — afectează ficatul *în focar*, determinînd procese înlocuitoare de spațiu, care necesită intervenție operatorie (abcesele hepatice, chistul hidatic, actinomicoza ș.a.).

9.1. HEPATITELE ACUTE VIRALE

Hepatitele acute virale sînt boli infecțioase frecvente, produse de virusuri variate, însă foarte inegal repartizate ca incidență.

Imensa majoritate a cazurilor sînt produse de *virusurile A (VHA) și B (VHB)*, ambele transmisibile peroral, parenteral, „nonparenteral" (prin sărut, raport sexual, poate și prin unele artropode), transplacentar. Există argumente în favoarea existenței unui al 3-lea tip — virusul C (poate chiar a mai multor altora) care poate produce hepatita posttransfuzională cu incubație medie.

Multe *alte virusuri* produc un număr foarte mic de cazuri de hepatită acută: unele herpesvirusuri (virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, *Herpesvirus hominis)*, unele mixo- și paramixovirusuri, enterovirusuri, reovirusuri, adenovirusuri, coronavirusuri, virusul rubeolei și virusul amaril (singurul, în afară de virusurile A și B, care produce epidemii).

Hepatitele virale sînt de cele mai multe ori îmbolnăviri primare care apar, endemic, cu vîrfuri epidemice.

În afara cazurilor clinic evidente, există numeroase *hepatite virale subclinice*, care sînt depistabile doar prin investigații de laborator. Unele hepatite virale B și extrem de puține A evoluează spre *cronicizare*, cu sau fără persistența îndelungată a infecției, prin implicarea a diverși factori de predispoziție genetică, imunologică etc.

Un număr mult mai mic de hepatite acute sînt de *etiologie bacteriană (Salmonella typhimurium* și alte bacterii enterale aerobe și anaerobe), rickettsiană (febra Q), leptospirotică *(L. icterohaemorrhagiae)*, parazitară (amibiaza). Aceste îmbolnăviri dau de obicei determinări hepatice inconstante. Diagnosticul lor etiologic este în mod curent sugerat de caracterele clinice ale bolii primare, iar confirmarea se face prin examene microbiologice și serologice.

Alte numeroase tipuri de hepatită acută, totalizînd însă un număr mic de cazuri, sînt de *etiologie neinfecțioasă*, putînd însă mima uneori hepatitele virale. Așa sînt diversele hepatite medicamentoase (medicamente antituberculoase, anabolizante, anestezice generale, neuroleptice ș.a.), toxice (ciuperci, tetraclorură de carbon, fosfor etc.), de însoțire a icterelor colestatice benigne sau maligne, icterul recidivant de sarcină etc. Anamneza atentă este elementul principal în suspectarea inițială a acestor etiologii neinfecțioase.

O boală care produce un tablou foarte asemănător cu hepatita virală acută este *hepatita cronică în episod de acutizare* care poate fi primul episod revelator al bolii sau poate fi repetat, sugerînd și mai bine hepatopatia cronică de fond.

Diagnosticul parcurge de obicei două etape: diagnosticul de boală (leziune hepatocelulară acută) și cel etiologic. În foarte multe hepatite acute virale cele două etape sînt practic contopite, deoarece datele epidemiologice, clinice și cele nespecifice de laborator sînt suficient de elocvente pentru a afirma etiologia virală (A sau B), fără posibilități mari de eroare (tabelul 9.I.).

Criteriile epidemiologice sînt utile mai ales atunci cînd începutul bolii a fost precedat de administrarea de sînge sau derivate ale sale, de tratamente parenterale, intervenții stomatologice, urologice etc. Incubația hepatitei B este de obicei lungă, de 2—6 luni, dar uneori poate fi și de numai 3 săptămîni. Dar, prin transfuzie se poate transmite rareori și hepatita A, cu incubație de 3—6 săptămîni, hepatite cu virusul C (deocamdată ipotetic) cu o incubație medie de 9—10 săptămîni, precum și — foarte rar — hepatite cu virus Ep-

Tabelul 9.1.

Caractere diferențiale ale hepatitelor acute tip A și tip B

Criteriu	Hepatita acută virală A	Hepatita acută virală B
Transmitere	Preponderent digestiv, dar și parenteral	Preponderent parenteral, dar deseori și „neparenteral" (digestiv, sexual).
Virusul prezent	Fecale +++, sînge +	Sînge +++, fecale, salivă etc. +
Vîrstă	Preponderent la copii și tineri	Preponderent la adulți și vîrstnici
Incidență sezonieră	Preponderent toamna (și primăvara)	Tot timpul anului
Incubație	15—50 de zile	26—180 de zile
Debut	Mai brusc	Mai progresiv
Febră inițială	Prezentă de obicei, uneori mare, precedă icterul	Mai rareori prezentă, mai mică
Prodromuri cu fenomene de tip „complexe imune" (erupții, prurit, poliartralgii)	Rar	Frecvent
Fenomene digestive (inapetență, grețuri, vărsături)	Obișnuite, accentuate	Obișnuite, mai discrete
Transaminaze serice crescute	Pe timp relativ scurt (1—3 săptămîni)	Pe timp mai lung (1—4—8 luni)
Timol crescut	De obicei moderat	Mai rar, mai puțin
IgM crescute	De obicei	Mai rar, mai puțin
Evoluție	De obicei benignă (vindecare), scurtă	Mai severă (comă), mai lungă
Cronicizare	Foarte rară, excepțională	Relativ frecventă
AgHBs în sînge	— (+ la purtători cronici, incidental)	+
Profilaxie cu imunoglobuline standard (indicații selecționate)	Posibilă	Posibilă uneori la infectarea neparenterală, imposibilă la infectarea transfuzională

stein-Barr, citomegalic sau *Herpes-virus hominis (Herpes simplex)*.

Criteriile epidemiologice mai sînt utile în cazul unor izbucniri epidemice de hepatită virală sau contact manifest cu un asemenea bolnav.

Criteriile principale de diagnostic sînt cele *clinice*. Boala începe de obicei — mai brusc în hepatita A, mai insidios în cea B — cu o perioadă de 1—2 săptămîni de tulburări generale și dispeptice sugestive: astenie, toleranță scăzută la efort, apetit diminuat, grețuri, scăderea gustului de fumat, jenă în hipocondrul drept. Deseori apar artralgii și uneori erupții urticariene. Urinile sînt de la început închise la culoare. Frecvent există o febră inițială, mică sau moderată, de cîteva zile. Aceste fenomene se accentuează progresiv pînă la instalarea fazei icterice, cînd fenomenele dispeptice și artralgiile scad în intensitate, iar febra dispare. Sindromul icteric, precedat uneori de decolorarea materiilor fecale, se accentuează progresiv, dar uneori rămîne foarte discret sau lipsește total. Ficatul este mărit moderat de volum și sensibil. În unele cazuri se găsește o ușoară splenomegalie și — mai rar — o discretă adenopatie cervicală.

Explorările nespecifice de laborator evidențiază un icter de tip hepatocelular.

Bilirubinemia crescută este preponderent conjugată.

Enzimele „citolitice“ sînt crescute. Este suficient, de cele mai multe ori, să se cerceteze alaninaminotransferaza (transaminaza glutamic-piruvică). „Bateriile“ de teste de citoliză sînt utile doar în cazul unor diagnostice diferențiale mai dificile. Transaminazele sînt de obicei crescute mai mult de 10 ori peste cifrele normale. Cu cît creșterea lor este mai mare, cu atît etiologia virală a bolii este mai asigurată, fără ca aceasta să aibă vreo relație cu intensitatea leziunilor hepatice și gravitatea bolii. Semnificația creșterilor mici de transaminaze este mult mai redusă, ele putînd fi întîlnite și în icterele colestatice. Dinamica transaminazelor serice este variată în diferitele forme de hepatită virală acută (fig. 9.1.).

La începutul bolii există și o componentă discretă colestatică tradusă printr-o ușoară creștere a fosfatazelor alcaline, în general nedepășind mai mult de 2—3 ori valorile normale, dar VSH rămîne în limite apropiate de normal, element important de diferențiere, mai ales de colestazele posthepatice.

În urină se evidențiază creșterea urobilinogenului și prezența unei cantități variabile de pigmenți biliari.

De cele mai multe ori sînt suficiente aceste elemente pentru a sprijini mult diagnosticul de hepatită virală acută.

Testele de disproteinemie (creșterea turbidității prin timol sau sulfat de zinc, creșterea gamaglobulinelor în proteinograma serică electroforetică, creșterea IgM nespecifice în ser prin imunodifuziune radială ș.a.) au o valoare mică în diagnosticul hepatitelor virale acute. Pozitivarea intensă a acestor teste la începutul bolii pledează în favoarea unei hepatite cu VHA. În hepatitele cu VHB ele rămîn de obicei normale, sau sînt doar slab pozitive.

Precizarea etiologiei se face prin *teste imunologice specifice* care permit încadrarea bolii într-una din categoriile: ***hepatită virală acută tip A*** (cînd există argumente epidemiolo-

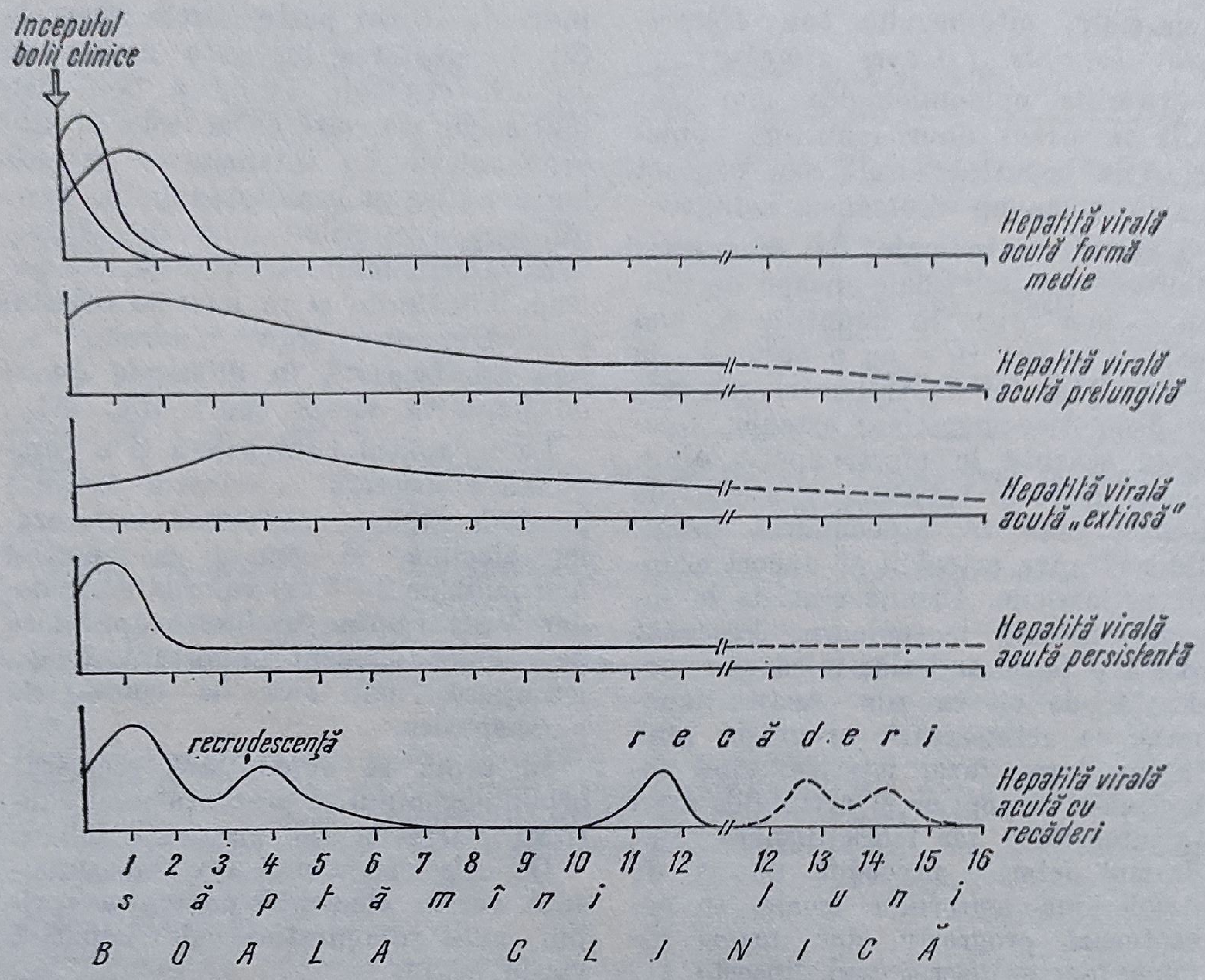


Fig. 9.1. — Posibilități evolutive ale transaminazelor serice în diferite forme clinice ale hepatitelor virale acute.

gice și lipsesc markerii de infecție cu VHB), *hepatită virală acută tip B* (cînd există markerii imunologici ai VHB) și *hepatită virală acută de tip nespecificat* (în celelalte cazuri). În formularea diagnosticului, se recomandă includerea — la fiecare dintre cele 3 categorii de hepatite amintite — a menționării formei clinice respective: icterică sau anicterică. Criteriile epidemiologice, clinice și cele nespecifice de laborator pot contribui la această clasificare (tabelul 9.I.).

În *hepatita produsă de VHB se pot decela în ser 3 sisteme antigen-anticorp* care au semnificație și utilitate practică inegale. Ele pot fi evidențiate în faze diferite ale infecției (fig. 9.2.), cu tehnici de sensibilitate și accesibilitate variată (tabelul 9.II.).

Antigenele decelabile sînt următoarele:

Antigenul de suprafață (AgHBs) este neomogen, avînd cel puțin 10 subtipuri, care conțin toate un determinant comun *a* imunizant, și mai mulți alți determinanți *(y, d, w, r, g)*

Tabelul 9.II.

Comparaţia diferitelor tehnici de investigare a AgHBs şi a anti-HBs

Tehnica	Sensibilitatea în decelare		Grad de dificultate tehnică
	AgHBs	anti-HBs	
Imunodifuziunea	1—5	1—10	1
Imunocontraelectroforeza	5—15	5—10	5
Reacţia de fixare a complementului	15—20	5—10	10
Aglutinarea latexului	5—100	—	1
Hemaglutinarea pasivă şi hemaglutinoinhibiţia	15—100	10 000	5
Imunaderenţa	100—2 000	50—150	5
Testul radioimun (RIA)	2 000—10 000	10 000—1 000 000	20
EIA *(enzyme-immune-assay)*	f. sensibilă	—	accesibilă*
ELISA *(enzime-linked-immuno-sorbent-assay)*	f. sensibilă	—	f. accesibilă*

* Cu reagenţi preparaţi semiindustrial sau industrial

variat asociaţi (*ayw*, *ayr*, *adw*, *adr* etc.). Acest antigen corespunde învelişului proteinic al virionului VHB şi se află sub formă de sfere cu diametru de 20 nm, sau formaţiuni tubulare de 20 × 200 nm vizibile cu microscopul electronooptic.

— *Antigenul central* (AgHBc) corespunde miezului replicativ al VHB şi conţine ADN.

— *Antigenul e* (AgHBe) este strîns asociat cu infecţia cu VHB.

— Virionul complet al VHB este reprezentat de particula Dane, sfe-

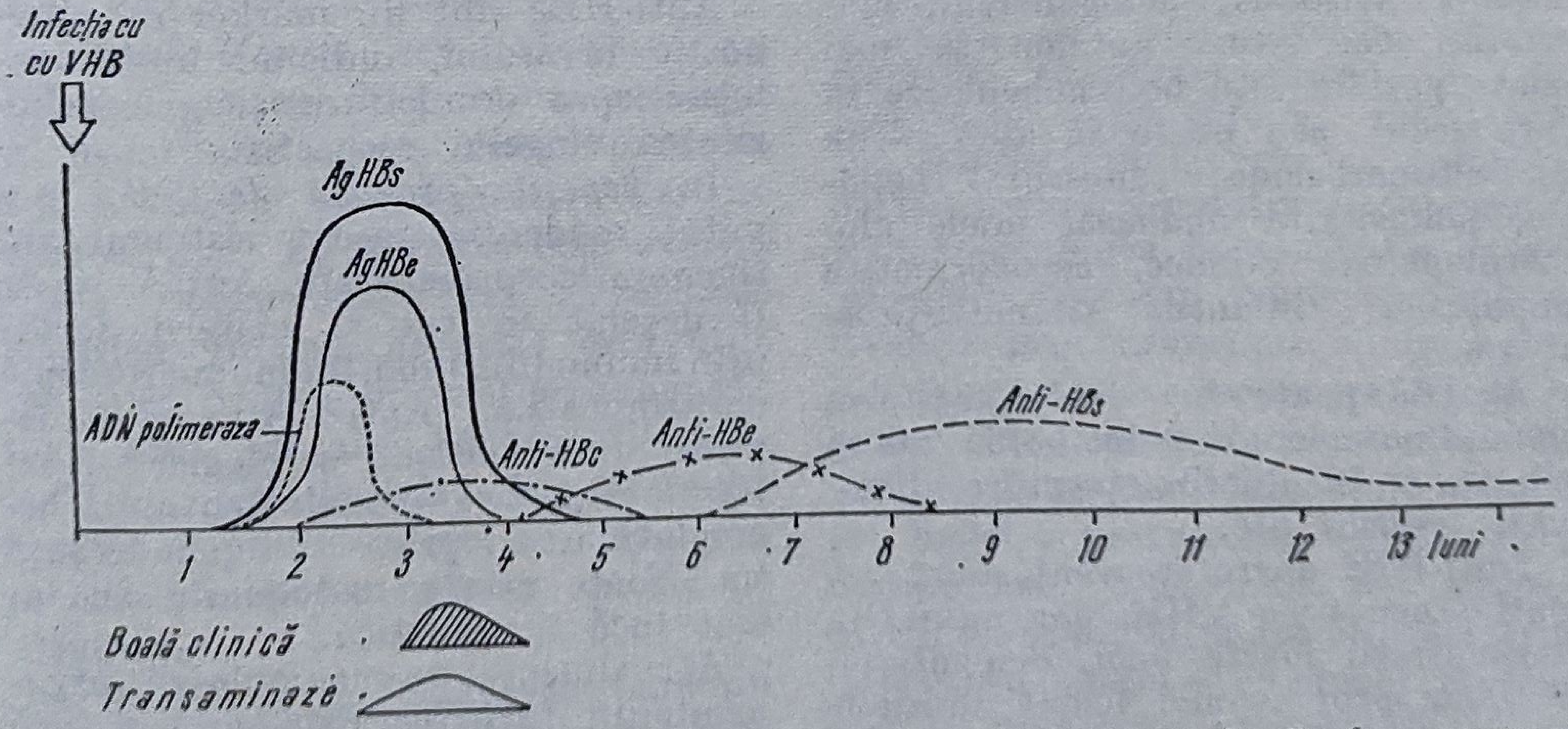


Fig. 9.2. — Evoluţia testelor imunologice în hepatita virală acută tip B, forma comună urmată de vindecare.

rică, cu diametrul de 42 nm care conține AgHBs și AgHBc.

La aceste antigene corespund *anticorpii respectivi:* anti-HBs, anti-HBc și anti-HBe.

AgHBs este cel care se determină în mod curent în ser, preferabil printr-o tehnică cît mai sensibilă (cel puțin contraimunoelectroforeza, mai bine prin hemaglutinare pasivă sau testul radioimun). Prezența sa în cursul bolii, cu dispariția în convalescență, indică etiologia cu VHB a hepatitei respective. Persistența prelungită a AgHBs după hepatita acută poate avea semnificații variate: constituirea unei stări cronice de purtător (fără, sau doar cu ușoară afectare a ficatului) sau mai ales trecerea către o hepatită cronică (riscul este mare dacă AgHBs persistă mai mult de 13 săptămîni). AgHBs poate exista însă și în afara unei hepatite acute: la purtători sănătoși (cca 2—4% din populație în zona noastră geografică), sau în diverse boli — în general însoțite de imunodeprimare — cum sînt: lepra lepromatoasă, talasemia, trisomia, mongolismul, leucemiile ș.a. Acest antigen se mai poate găsi în alte boli nehepatice în care are — sau poate să aibă — un rol etiopatogenic: cancerul hepatic, poliarterita nodoasă, unele glomerulonefrite cronice, acrodermatita papuloasă infantilă Gianotti-Crosti ș.a.

AgHBs poate fi evidențiat prin imunofluorescență — în bolile amintite — și în diferite țesuturi: ficat, vase, rinichi etc.

Anti-HBs apare frecvent după hepatita acută cu VHB, dar numai în concentrații foarte mici, evidențiabile doar prin tehnici foarte sensibile (testul radioimun). Prezența anticorpilor anti-HBs de la începutul bolii și în cantitate mare (evidențiabili prin teste puțin sensibile, cum este imunodifuziunea sau contraimunoelectroforeza) este foarte rară. Ea indică imunitatea față de VHB și ca atare exclude această etiologie pentru boala actuală. Imunitatea este produsă prin contacte anterioare repetate cu AgHBs, fapt întîlnit mai ales la politransfuzați.

Determinarea subtipurilor AgHBs are valoare numai în cercetarea filiației epidemiologice a cazurilor dintr-un focar epidemic.

AgHBc și anti-HBc se determină doar în cercetările științifice. Prezența de anti-HBc este înregistrată la toți purtătorii de VHB. Ei sînt un index de replicare a VHB.

AgHBe se găsește în unele seruri care conțin AgHBs. El este un fidel marker de prognostic, indicînd posibilități crescute de cronicizare la bolnavii respectivi. El este totodată și un marker de infecțiozitate a sîngelui: doar sîngele care-l conține poate transmite boala vertical (mamă-făt) sau orizontal (prin transfuzii).

Anti-HBe sînt un marker de prognostic favorabil, indicînd lipsa evoluției spre cronicizare și neinfecțiozitatea sîngelui respectiv.

În *hepatita produsă de VHA* s-a putut evidenția recent sistemul antigen-anticorp respectiv. AgHA poate fi decelat în ser și materii fecale prin imunodifuziune, imunomicroscopie electronică ș.a. Anti-HA poate fi depistat prin metode serologice: reacția de fixare a complementului, hemaglutinarea prin imunoaderență ș.a. Toate aceste metode nu au intrat încă în practică.

Actualmente se acumulează argumente în favoarea existenței a încă cel puțin un tip de virus al hepatitelor acute — denumit provizoriu *vi-*

rusul C — care în unele regiuni este responsabil de majoritatea hepatitelor posttransfuzionale. Deocamdată nu există teste de laborator de evidențiere a acestei infecții.

Testele virusologice și serologice de evidențiere a altor etiologii ale hepatitelor acute (virusul Epstein-Barr, citomegalic, *Herpesvirus hominis* ș.a.) sînt foarte rar utilizate.

Puncția-biopsie hepatică este rar folosită pentru diagnosticul etiologic al hepatitelor acute, deoarece aspectul histologic este sugestiv, dar nu caracteristic. Ea permite însă evidențierea antigenelor VHB în celulele hepatice. Biopsia hepatică este utilă mai ales pentru diferențierea hepatitelor acute de alte hepatopatii difuze și mai ales de episoadele de acutizare a hepatitelor cronice, domeniu în care constituie metoda optimă de diagnostic.

O problemă de diagnostic care nu este întotdeauna ușor de rezolvat este aceea a *hepatitelor virale prelungite* și diferențierea lor de sindroamele posthepatitice și de hepatitele cronice (tabelul 9.III.).

Tabelul 9.III.

Principalele criterii de diferențiere a hepatitelor acute virale de cele cronice (enumerare în ordinea descrescîndă a importanței)

Hepatita acută	Hepatita cronică
clinice	histologice
epidemiologice	clinice: hepatice; extrahepatice
transaminaze	transaminaze
AgHBs tranzitoriu	teste de inflamație
bilirubinemie (în formele anicterice)	AgHBs persistent
histologice (în formele atipice)	AgHBe persistent
	bilirubinemie (în formele anicterice)
	teste imunologice (autoanticorpi tisulari, imunoglobuline, complement, factor reumatoid, celule LE etc.)
	teste de insuficiență hepatică
	scintigrafie hepatică

După hepatitele virale acute cu forme clinice obișnuite urmează uneori, pe perioade de săptămîni, luni și chiar ani, o serie de tulburări care îngrijorează medicul și bolnavii, implicînd suspiciunea de cronicizare.

Sindromul posthepatitic, relativ frecvent, se caracterizează printr-o serie de simptome discrete — dar prelungite — ca astenie, apetit scăzut, intoleranță la grăsimi, tulburări de tip nervos vegetativ sau nevrotic, jenă în regiunea hepatică. Cu excepția unor diskinezii veziculare obiectivabile prin examenul clinic, tubajul duodenal și colecistografie, nu se găsesc alte anomalii obiective clinice sau de laborator. Aspectul histologic hepatic progresează treptat spre normalizare. Sindromul se autorezolvă, de cele mai multe ori, fără altă intervenție decît o eliminare temporară a alimentelor netolerate și eventual administrarea de spasmolitice,

coleretice, *Reglan*, la care se asociază psihoterapia.

Hiperbilirubinemia posthepatitică, care se pare că este o formă ușoară și tranzitorie a bolii Gilbert, se manifestă prin persistența izolată a unei ușoare hiperbilirubinemii neconjugate, ceilalți parametri clinici și de laborator fiind normali. Tratamentul este similar cu acela al sindromului posthepatitic.

Hepatita virală acută prelungită (nerezolvată, persistentă) este o formă clinică produsă mai ales de virusul hepatitei B. Ea se caracterizează printr-o evoluție clinică mai lungă de 3 săptămîni, cu persistența ulterioară mai îndelungată a transaminazelor crescute.

Se pot distinge mai multe tipuri de evoluție a hepatitelor acute prelungite (fig. 9.1.), terminologia fiind neunificată, uneori confuză.

În hepatita virală prelungită propriu-zisă, boala clinică și mai ales apetitul scăzut, icterul, precum și transaminazele își ating maximul în termenul obișnuit, dar retrocedarea lor se face foarte lent, în cîteva luni. Uneori apar prurit și semne de laborator de colestază (creșterea fosfatazei alcaline și a colesterolului), fapt care justifică încadrarea bolii, în aceste cazuri, în *hepatita acută virală colestatică*. Un tratament scurt și intermitent cu prednison rezolvă de obicei prompt boala.

Hepatita virală acută „extinsă“ se caracterizează printr-o instalare mai lentă a manifestărilor morbide, cu atingerea tardivă a maximului (după 3—6 săptămîni) și cu retrocedare lentă clinică și a transaminazelor serice.

În *hepatita virală acută persistentă*, boala evoluează clinic ca în formele medii obișnuite, dar hipertransaminazemia persistă săptămîni sau luni, fapt întîlnit — în mod paradoxal și neexplicabil — și la unii bolnavi tineri, sănătoși anterior.

În circa 5% din cazurile de hepatită virală acută se produc una sau mai multe *recrudescențe* (foarte apropiate de boala inițială) sau *recăderi* (începînd de la cîteva săptămîni după episodul inițial), clinice și de laborator. Ele sînt de obicei mai ușoare decît prima îmbolnăvire și apar în primele 5—6 luni care urmează după aceasta. Reinfecția cu alt virus decît cel inițial explică o parte din aceste forme de evoluție. Apariția unor „recăderi“ repetate, controlate temporar de corticoterapie, constituie un semn de mare suspiciune de hepatită cronică agresivă.

Evoluția prelungită a hepatitei acute este favorizată uneori de suferințe hepatobiliare anterioare, parazitoze intestinale sau biliare, boli imunodeprimante sau tratamente cu prednison — aplicate la începutul bolii sau pe perioade prelungite — care favorizează persistența infecției virale.

Diagnosticul acestor forme de hepatită prelungită se bazează pe criterii complexe. Clinic, boala evoluează progresiv, de multe ori rapid, spre normalizare. Transaminazele oscilează variat sau se mențin îndelungat la valori pînă la de 10—12 ori mai mari decît cele normale (fig. 9.1.). Ele sînt uneori însoțite de teste de inflamație mezenchimatoasă (hipergamaglobulinemie, sulfat de zinc, Takata-Ara) moderat pozitive. AgHBs dispare deseori din ser în cîteva săptămîni. Persistența AgHBs în ser pe o perioadă mai mare de 13 săptămîni, precum și a AgHBe, fac cronicizarea mai posibilă. În caz de dubiu, puncția-biopsie hepatică — la nevoie repetată după 8—12 luni — arată persistența aspectului de hepatită

acută sau pe acela de hepatită cronică persistentă.

Prognosticul hepatitelor acute virale prelungite, mai ales al celor fără persistenţă de AgHBs şi de AgHBe, este de cele mai multe ori favorabil. Boala se vindecă spontan în 1—2 ani. Hepatita cronică agresivă, atunci cînd survine, se instalează rareori înainte de acest interval de timp, în continuarea bolii acute (de obicei doar după hepatitele grave, eventual cu comă hepatică), deoarece procesele imunologice anormale care au rol patogenic foarte important se declanşează de obicei lent. Hepatita cronică agresivă poate fi însă şi urmarea unor hepatite acute virale medii sau chiar anicterice.

Coma hepatică, complicaţie rară dar foarte gravă a hepatitelor virale acute, survine de obicei în prima sau a 2-a săptămînă de boală. Insuficienţa hepatică produsă de necroza acută a hepatocitelor se poate instala progresiv, trecînd prin mai multe stadii succesive şi oprindu-se uneori la unul dintre ele, după care regresează. Alteori, boala se agravează continuu pînă la moarte. În hepatitele fulminante, coma se instalează foarte rapid, în cîteva ore. Manifestările de alarmă ale insuficienţei hepatice grave sînt mai ales cele neuropsihice, dar şi scăderea dimensiunilor ficatului, hemoragiile, intensificarea icterului (uneori el rămîne totuşi discret), vărsăturile frecvente, *foetor*-ul hepatic, agravarea stării generale. Scăderea concentraţiei de protrombină sub 20%, creşterea amoniemiei şi apariţia de modificări EEG pot indica iminenţa comei. Transaminazele serice nu au valoare prognostică.

Există diverse clasificări ale insuficienţei hepatice în funcţie de manifestările neuropsihice, dintre care una uşor utilizabilă este redată în tabelul 9. IV.

Tabelul 9.IV.

Stadializarea insuficienţei hepatice acute în funcţie de stimpt omatologia neuropsihică

Stadiul	Simptomatologia neuropsihică
1. Prodromal (de alarmă)	Agitaţie uşoară, nelinişte, euforie sau deprimare cu apatie, scăderea ideaţiei şi afectivităţii, uşoară dezorientare şi dificultate de vorbire, somnolenţă uşoară diurnă cu insomnie nocturnă, tremurături discrete ale mîinilor *(flapping tremor)*
2. Precomă	Accentuarea manifestărilor din stadiul 1, mai ales a agitaţiei — care poate deveni extremă, cu halucinaţii şi delir — şi a dezorientării („nebunia hepatică")
3. Comă manifestă	Bolnavul doarme profund, dar poate fi trezit încă de unii excitanţi externi, rămînînd însă confuz, total dezorientat, incapabil să vorbească coerent şi bine articulat. Apar tulburări de reflexe şi tonus muscular
4. Comă profundă	Bolnavul nu mai poate fi trezit de excitanţii externi, pierde controlul sfincterelor. Se instalează tulburări piramidale, extrapiramidale şi dispar mişcările active

Terapia. Dată fiind inexistenţa unei medicaţii eficiente etiopatogenice şi tendinţa mare la vindecare spontană a celor mai multe cazuri, obiectivele terapiei cazurilor comune sînt: evitarea solicitării crescute a organismului prin efort, asigurarea unui aport hidric şi nutritiv suficient, combaterea simptomelor supărătoare (în special a tulburărilor dispeptice iniţiale). Cazurile grave au o terapie aparte.

La baza terapiei stau măsurile igieno-dietetice fundamentate pe date ştiinţifice şi nu pe unele preluate empiric.

Repausul la pat este indicat în perioada de început şi el poate fi treptat relaxat pe măsură ce bolnavul simte această nevoie. Prelungirea excesivă a acestui repaus, cel puţin la tineri anterior sănătoşi, nu are avantaje demonstrate în grăbirea vindecării şi evitarea cronicizării. Reluarea activităţii fizice se face progresiv, după scăderea spre normalizare a manifestărilor clinice şi de laborator şi creşterea toleranţei la efort. Reantrenarea convalescentului pînă la atingerea activităţii normale anterioare se face individualizat, în raport cu starea anterioară de sănătate şi cu forma clinică respectivă, de cele mai multe ori după cîteva săptămîni de convalescenţă, fără a crea prin aceasta riscuri suplimentare. Creşterile de transaminaze în urma unor eforturi pot fi o indicaţie că acestea din urmă au fost prematur exagerate. În cazul persistenţei mai îndelungate a unor transaminaze crescute, se poate relua totuşi activitatea sub un control medical periodic, prognosticul fiind de cele mai multe ori favorabil.

Dieta va fi completă, pe cît posibil uşor hipercalorică şi hiperproteică. Restricţiile alimentare exagerate sînt inutile şi deseori dezavantajoase. Criteriul de alegere a alimentaţiei este toleranţa digestivă a bolnavului în diferitele faze ale bolii şi apetitul acestuia. Se exclud doar alimentele greu digerabile în faza dispeptică a bolii şi — pe timp de cca 1 an — băuturile alcoolice. Dacă intoleranţa digestivă este accentuată, se administrează parenteral soluţii de glucoză 10—20%, completînd necesarul de lichide şi cu o cantitate mai mică de soluţii saline izotonice, pînă ce este posibilă reluarea alimentaţiei perorale.

Terapia medicamentoasă trebuie să ţină seama că nu există mijloace etiotrope şi că nu există dovezi ştiinţifice că s-ar putea favoriza vindecarea sau scădea riscul de cronicizare printr-unul din drogurile cunoscute („hepatoprotectoare", vitamine, glucoză, corticoterapie ş.a.m.d.). Administrarea de medicamente în formele comune are de obicei doar efecte psihoterapice, dar are şi dezavantaje care justifică în suficientă măsură renunţarea la aceste metode.

Medicaţia simptomatică se adresează greţurilor şi vărsăturilor (preferabil metoclopramid), durerilor hepatice (comprese alcoolizate, spasmolitice), pruritului (tamponări cu alcool mentolat). În prezenţa unor semne sugestive de angiocolită supraadăugată (persistenţa sau reapariţia febrei şi a durerilor hepatice) se aplică, pe timp de 4—6 zile, ampicilină 1—2 g/24 ore.

Corticoterapia este contraindicată în formele comune, ea putînd interfera cu imunizarea şi crescînd, astfel, riscul de persistenţă a infecţiei virale şi a cronicizării bolii. Ea are totuşi cîteva indicaţii în care este evident utilă prin efectele ei: scăderea

intoleranţei digestive, ameliorarea apetitului şi a stării generale, grăbirea regresării sindromului icteric în formele cu componentă colestatică. Efectele favorabile în formele grave de hepatită nu au putut fi demonstrate, existînd aici chiar unele dezavantaje ale acestei terapii. Se continuă totuşi să fie aplicată de multe ori în aceste forme, în lipsa altei terapii mai sigur eficiente. Indicaţiile corticoterapiei sînt: intoleranţa digestivă accentuată care împiedică alimentarea, persistenţa icterului peste 2—3 săptămîni, evoluţia spre agravare. Efectul său se instalează de obicei rapid, astfel încît de cele mai multe ori este inutil să fie prelungită în cazurile care nu au răspuns prompt. Efecte bune, cu minimum de dezavantaje, se obţin administrînd prednison 1 mg/kilocorp/24 ore (sau hemisuccinat de hidrocortizon 5 mg/kilocorp/ 24 ore în perfuzie intravenoasă, în caz de vărsături accentuate) în doză unică — între orele 8 şi 10 — timp de 2—3 zile succesiv, apoi o dată la 2 zile, pe o durată totală de 5—7 zile, întreruperea făcîndu-se brusc. Aceeaşi schemă poate fi folosită şi ca test de diferenţiere a icterelor hepatocelulare, de cele colestetice posthepatice, în primele bilirubinemia scăzînd la mai puţin de jumătate din cifra iniţială după cca 7 zile de tratament.

În anemia aplastică severă ce urmează foarte rareori după hepatita virală A este indicat transplantul precoce de măduvă osoasă, cu respectarea măsurilor de evitare a respingerii şi a altor incidente (compatibilitate în sistemul HL—A etc.).

Hiperbilirubinemiile neconjugate posthepatitice pot fi bine influenţate, ca şi boala Gilbert, de fenobarbital 90 mg/24 ore (la adult), în general bine suportat.

Hepatitele grave şi coma hepatică nu beneficiază, deocamdată, de un tratament evident eficace. Recent s-au înregistrat rezultate încurajatoare prin hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, „uns" cu un polimer biocompatibil, iar în hepatita cu VHB prin administrarea unei cantităţi mari de imunoglobuline hiperimune (antiHBs). Deşi mortalitatea este foarte mare, ficatul are o mare şi rapidă tendinţă de regenerare, aşa încît obiectivele terapiei sînt menţinerea cît mai prelungită în viaţă a bolnavului prin aport nutritiv suficient, tratarea tuturor dezechilibrelor metabolice decelabile şi combaterea complicaţiilor, pînă la reluarea funcţiilor hepatice.

Bolnavul va fi hidratat şi alimentat parenteral (cu soluţie glucozată şi, în cantitate mai mică, salină). Cînd este posibil, se introduce neapărat o sondă nazogastroduodenală care permite alimentarea perorală. Se opreşte complet aportul de proteine şi se combate hiperamoniemia — deşi ea joacă un rol limitat aici — prin clisme evacuatorii, neomicină 4—6 g *per os*, *Multiglutin* intravenos (10—20 de fiole în perfuzie), *Arginină-sorbitol* intravenos, *Rocmaline*, *Ornicetil*, *Aspatofort*. Se corectează eventuala acidoză, urmărindu-se — preferabil — menţinerea unei alcaloze metabolice. Se administrează intermitent oxigen cu o sondă nazofaringiană. Se previn complicaţiile infecţioase prin mici îngrijiri minuţioase: curăţarea tegumentelor şi a cavităţii orale, întoarcerea bolnavului în pat la fiecare 2 ore, schimbarea promptă a lenjeriei umezite etc. În caz de anemie prin hemoragie se administrează masă eritrocitară. Bol-

navii agitați sînt sedați cu droguri puțin hepatotoxice: diazepam, scopolamină, fenobarbital. Se urmăresc — prin determinări frecvente — ionograma serică și urinară, echilibrul acido-bazic, hematocritul, concentrația de protrombină, numărul trombocitelor și al hematiilor. În cazul unei coagulări intravasculare diseminate (fibrinogen și trombocite scăzute, prezența de compuși de disociere a fibrinogenului determinată prin testul cu etanol, tendință hemoragipară), pare avantajoasă heparinizarea precoce, sub control atent clinic și de laborator. În caz de complicații infecțioase (mai ales pneumonii) se administrează ampicilină, aminoglicozide. Creșterea concentrației de protrombină și apariția α_1-fetoproteinei sugerează un prognostic favorabil, înainte de ameliorarea clinică.

Dispensarizarea tuturor hepatitelor comune este costisitoare, de cele mai multe ori inutilă și creează riscuri suplimentare de infectare cu alt virus, cu ocazia repetării testelor de laborator. Ea este indicată doar în cazurile care au evoluat grav, precum și al celor prelungite, „nerezolvate", cu risc crescut de cronicizare.

Profilaxia. Hepatitele virale se declară (grupa A) și se izolează 30 de zile de boală. Profilaxia se face cel mai eficient prin *măsuri nespecifice:* creșterea standardului de igienă individuală și colectivă, sterilizarea corectă a tuturor instrumentelor medicale, limitarea maximă a transfuziilor de sînge.

Tăieturile, împunsăturile infectate se spală bine cu apă și săpun, se clătesc cu soluții concentrate de hipoclorit și se lasă să sîngereze. Gura și ochii infectați se clătesc bine cu apă de robinet. Centrifugarea sîngelui se face în tuburi închise cu dop, deoarece există riscul infectării prin aerosoli sau picături. Se va evita cît mai mult pipetarea oricărui sînge cu gura și — în orice caz — cu pipete nesterilizate sau neprotejate cu dop de vată.

Dezinfecția suprafețelor contaminate se face cu soluții de cloramină sau hipoclorit în concentrație mare (1/100—1/1 000 volume de clor) și recent preparate. Centrifugele și instrumentele intens contaminate care nu pot fi sterilizate fizic se pot trata cu glutaraldehidă 2%.

Trierea donatorilor de sînge prin cercetarea AgHBs cu metodele cele mai sensibile (precum și prin anamneză și prin determinarea transaminazelor) duce la reducerea accentuată a incidenței hepatitelor posttransfuzionale cu VHB. Mai rămîn însă hepatitele posttransfuzionale produse de VHA și de alte virusuri (cel ipotetic al hepatitei C, cel al citomegaliei, *Herpesvirus hominus*, *Herpesvirus EB* etc.).

Profilaxia specifică pasivă cu imunoglobuline se face doar în cazuri bine alese.

Imunoglobulinele umane *standard* au foarte probabil titruri mari de anti-HA protectori. Ele au însă cantități foarte mici de anti-HBs. Unele produse comerciale par să conțină VHB.

Profilaxia pasivă este indicată uneori la contacți și la persoanele deplasate pe timp limitat într-o zonă cu risc mare de infecție. Hepatita cu VHA și cea cu VHB transmisă neparenteral (infecții cu cantități mici de virus) pot fi prevenite în mare măsură cu imunoglobuline standard (16%) în doză unică de 0,02—0,2 ml/kilocorp, preferabil repetată după 30

de zile. Infecţia este astfel total prevenită sau — uneori — doar atenuată, transformată în infecţie inaparentă. Protecţia durează 3—4 (6) luni, după care administrarea de imunglobuline trebuie repetată, dacă riscul de infectare persistă. Nu este recomandabilă administrarea sistematică de imunoglobuline standard în colectivităţile în care au apărut cazuri de hepatită acută.

Imunoglobulinele umane specifice anti VHB 16% *(Aunativ)* au titruri mari de anti-HBs, dar sînt foarte scumpe şi rare. Ele pot preveni sau atenua hepatita tip B produsă prin inoculare de cantităţi mari de virus (după administrare de sînge, fibrinogen, hemodializă etc.), dar nu previn portajul cronic. Se administrează 0,05—0,1 ml/kilocorp intramuscular (sau în primul flacon de sînge) şi se repetă după 30 zile. La hemodializaţi se repetă administrările la fiecare 5 săptămîni timp de 6 luni, ulterior la fiecare 2—3 luni. Nu se administrează imunoglobuline la persoanele care au în ser $AgHB_s$ sau anti-HBs.

Vaccinul anti-VHB conţine fracţiunea *a* a AgHBs care este comună tuturor subtipurilor şi este imunizantă. El este inactivat prin căldură sau formol şi a dat rezultate preliminare foarte încurajatoare, conferind o protecţie de 60—70%. Există perspective şi pentru prepararea unui vaccin anti-VHA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Alter H. J. şi colab. — Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis, Lancet, 1975, *2*, 838.

Balş M. şi colab. — Medium-long incubation posttransfusional hepatitis (A possible immunological implication), Rev. roum. Med. — Med. int., 1975, *13*, 167.

Barbu N., Străin N., Novac E. — Antigenul Australia. Edit. Facla, 1977.

Comitta B. M. şi colab. — Posthepatitic severe aplastic-anemia an indication for early bone marrow transplantation, Blood, 1974, *43*, 473.

Căruntu F., Angelescu C., Predoviciu F. — Corticoterapia alternantă scurtă cu doze unice la 48 ore în hepatita virală acută, Med. int., 1976, *27*, 205.

Comitetul de experţi O.M.S. — Terminology of hepatitis viruses. W. H. O. Wkly. epidem. Rec., 1976, *51*, 365.

Gazzard B. G. şi colab. — Charcoal haemoperfusion in the treatement of fulminant hepatitis, Lancet, 1974, *1*, 1 301.

Giles J. P., Krugman S. — Viral hepatitis. Differential diagnostic features between infections with type A and B viruses, Amer. J. Dis. Child., 1972, *123*, 281.

Gregory P. B., Knauer C. M., Kempson R., Miller R. — Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo, New Engl. J. Med., 1976, *294*, 681.

Joller-Jemelka H. I. — Immunologie der Hepatitis, Med. Hyg., 1975, *33*, 1 281.

Knick B., Gruner J., Ottenjann R., Kanzler G. — Diätbehandlung bei Leberkrankheiten. Allgemeine Grundsätze. Akute Hepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 249.

Knodell R. G. şi colab. — Eficacy of prophylactic Gamma- globulin, in preventing non- A, non- B post- transfusion hepatitis, Lancet, 1976, *1*, 557.

Melnick J. L., Dreesman G. R., Hollinger F. B. — Approching the control of viral hepatitis type B., J. infect. Dis., 1976, *133*, 210.

Nielsen J. O., Dietrichson O., Juhl E. — Incidence and meaning of the „e" determinant among hepatitis-B-antigen positive patients with acute and chronic liver disease, Lancet, 1974, *2*, 913.

Păun L. — Insuficienţa hepatică acută, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

Seef L. B. şi colab. — Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure. Preliminary report of the Veterans administration cooperative study, Lancet, 1975, *2*, 939.

State D. — Tehnici de detectare și aplicațiile practice ale testului AgHBs, Viața med. (Buc.), 1977, *24*, 87.
Szmuness W. și colab. — Hepatitis B immuneserumglobulin in prevention of nonparenterally transmitted hepatitis B. N. Engl. J. Med., 1974, *290*, 701.
Thamer G. — Das Australia — Antigen und seine klinische Bedeutung, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 711.
* * * — The several viruses of posttransfuzional hepatitis, Brit. med. J., 1975, *3*, 663.
* * * — Towards an artificial liver, Brit. med. J., 1974, *3*, 640.
Voiculescu M. — Capcane și erori în diagnosticul hepatitei virale, Viața med. (Buc.), 1976, *23*, 65.
Voiculescu M. — Hepatita virală, Ed. medicală, București, 1977.
Voiculescu M., State D. — Sistemul antigenic „e" în hepatita virală de tip B. Date generale și rezultate obținute pe 100 de bolnavi, Viața med. (Buc.), 1977, *24*, 67.
Waterson A. P. — L'hépatite à virus, Med. Prisma, 1973, *4*.
Wewalka F. G. — Protracted and recurrent forms of viral hepatitis, Amer. J. Dis. Child., 1972, *123*, 283.

9.2. HEPATITELE CRONICE

O parte dintre hepatitele cronice sînt adevărate boli infecțioase cronice, cu persistența prelungită a virusului hepatitei B, care are rol cert în inițierea și întreținerea acestor cazuri. Alteori, în hepatitele cronice postvirale, virusul este eradicat din organism, dar boala continuă să evolueze prin mecanisme de autoîntreținere, bazate în primul rînd pe unele anomalii ale imunității umorale și a celei mediate celular.

În afara virusului hepatitei B și a perturbărilor imunologice ale organismului gazdă, în etiopatogenia hepatitelor cronice intră numeroși alți factori, doar în parte cunoscuți: factori alimentari, toxici, anomalii sau particularități genetice (deficiențe de α_1-antitripsină, o anumită distribuție a antigenelor de histocompatibilitate HL-A, predispoziții familiale ș.a.).

Diagnosticul hepatitelor cronice se face prin metode complexe care urmăresc a stabili etiopatogenia, forma anatomoclinică și tendința evolutivă, factori care au rolul principal în alegerea terapiei.

Criteriul clinic este doar de suspiciune. Hepatita acută virală inițială, aproape întotdeauna de tip B, poate să fi fost clinic evidentă, subclinică și doar cu semne de laborator, sau poate lipsi cu desăvîrșire. Boala clinică se instalează după luni sau ani de la infecția acută, rareori în continuarea directă a acesteia. Manifestările inițiale sînt necaracteristice: astenie, apetit scăzut, capacitate redusă de efort, vagi hepatalgii, urini intermitent hipercrome, hepatomegalie, eventual splenomegalie, subicter persistent sau intermitent. Persistența acestor fenomene pe o durată de 1—2 ani după episodul acut crește suspiciunea de cronicizare, pentru că în această perioadă dispar de obicei manifestările asemănătoare ale unei hepatite persistente (transaminaze prelungit crescute), sau ale sindromului posthepatitic (testele de laborator normale).

Testele nespecifice de laborator decelează transaminaze moderat crescute, teste de inflamație mezenchimatoasă pozitive (hipergamaglobulinemie, sulfat de zinc, Takata-Ara), hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie de obicei moderată, urobilinogen urinar crescut, retenție de BSP crescută.

În 20—40% din cazuri este prezent AgHBs și — destul de frecvent — și AgHBe. În ciroze proporția aceasta este apreciabil mai mică.

O serie de alte *teste imunologice*, nespecifice virusologic, ne pot indica diverse anomalii ale imunității care sprijină diagnosticul de hepatită cronică în evoluție și justifică instaurarea unei terapii antiinflamatorii și imunodeprimante. De obicei se investighează scăderea complementului seric, prezența autoanticorpilor nespecifici de organ și de specie (antimitocondrii, antinucleari, anticitoplasmatici, antifibră musculară netedă, antialbuminici), creșterea IgG, IgM, IgA serice policlonale, prezența factorului reumatoid (testul cu latex), a celulelor LE, a crioglobulinelor și pozitivarea testului Coombs. Recent au apărut teste de evidențiere a autoanticorpilor specifici față de antigene superficiale de celulă hepatică.

Scintigrafia hepatică poate evidenția hepatomegalie cu captare neomogenă și captare splenică crescută.

Laparoscopia poate depista modificări ale aspectului macroscopic al ficatului și permite puncția biopsică țintită.

Puncția biopsie hepatică este singura explorare care permite, cu un grad mare de certitudine, stabilirea tipului anatomoclinic și deci a prognosticului și terapiei indicate. Leziunile histologice permit diferențierea a două tipuri principale de hepatită cronică, între care există însă numeroase forme de trecere sau de combinare cu steatoza, colestaza, colangita etc.

Hepatita cronică persistentă, forma cea mai frecventă, se caracterizează histologic prin infiltrate inflamatorii localizate la spațiul port, iar necroza și fibroza sînt absente sau foarte reduse. Simptomatologia este atenuată, acutizările rare. Alterările testelor biochimice și imunologice sînt puține și mici. Evoluția spontană se face spre vindecare în decurs de 2—3 ani. Rareori se transformă în tipul agresiv.

Hepatita cronică agresivă este caracterizată prin infiltrate inflamatorii portale și intralobulare, necroză parcelară periferică a hepatocitelor (*„piecemeal necrosis“*), apariția de septuri fibroase intralobulare, perturbarea arhitectonicii lobulare, dar de obicei fără regenerare nodulară. Bolnavul are manifestări hepatice și extrahepatice mai accentuate, acutizări frecvente și teste biochimice și imunologice multiplu alterate. Boala evoluează spre insuficiență hepatică severă sau spre ciroză, cu o rapiditate variabilă, de obicei în mai mulți ani. Există însă și forme care se stabilizează ca evoluție, sau chiar regresează, mai ales sub acțiunea unei terapii corecte.

Instalarea celor 2 forme de hepatită cronică după infecția virală acută și evoluția lor ulterioară pot lua aspecte variate (fig. 9.3.).

Terapia de fond constă în respectarea normelor unei vieți igienice.

Repausul la pat este indicat în perioadele evolutive. În afara lor, se permite o activitate fizică proporțională cu toleranța la efort. Prelungirea excesivă a repausului este inutilă și chiar dezavantajoasă.

Dieta este completă, cu excluderea doar a alcoolului. Ea va fi adaptată la gusturile și toleranța individuală (uneori există biliopatii sau afectări gastroduodenale și pancreatice asociate). Dieta excesiv de riguroasă este inutilă și poate fi nocivă.

Se suprimă toxicele profesionale și medicația potențial hepatotoxică.

Medicamentele „hepatoprotectoare“ nu influențează notabil boala. Vitaminele sînt inutile, dacă aportul lor alimentar este normal.

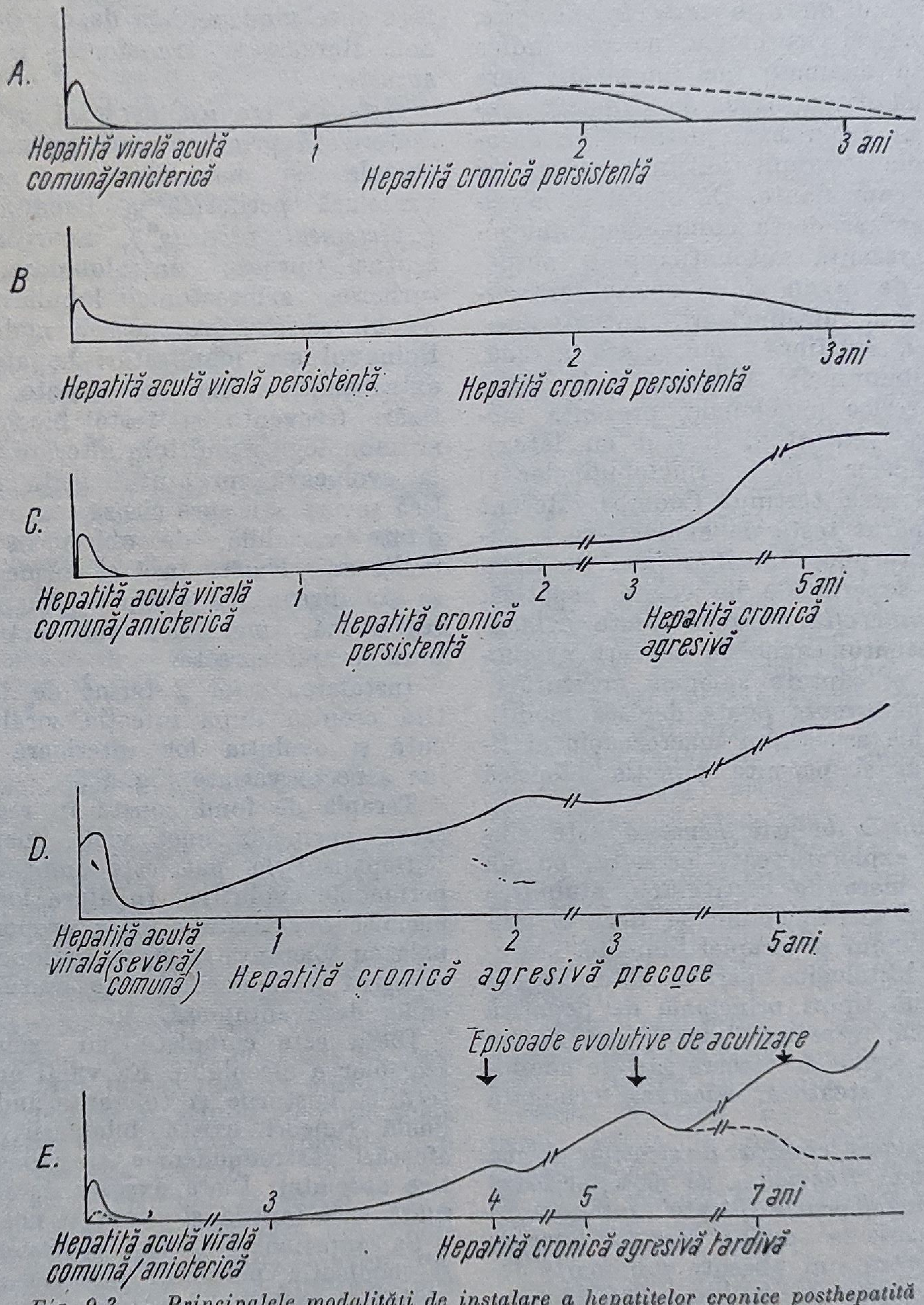


Fig. 9.3. — Principalele modalități de instalare a hepatitelor cronice posthepatită acută virală.

A. Hepatită acută urmată de hepatită cronică persistentă (relativ rar).

B. Hepatită acută persistentă cu evoluție spre hepatita cronică persistentă (relativ frecvent).

C. **Hepatită acută urmată de hepatită cronică persistentă cu evoluție spre hepatită cronică agresivă (rar).**

D. **Hepatită acută continuată direct cu hepatită cronică agresivă precoce (extrem de rar).**

E. **Hepatită acută urmată la distanță de hepatită cronică agresivă cu evoluție spre insuficiență hepatică severă, ciroză, uneori spre malignizare, spre stabilizare sau regres spontan (rar).**

În hepatitele cronice agresive, mai ales în cele cu componentă imunologică manifestă, este indicată terapia imunodeprimantă timp de 1—3 ani, cu controale repetate clinice, biologice și histologice. Terapia se face cu prednison în doze scăzînde, ajungînd la o doză de întreținere de 15—20 mg/24 ore. Mai avantajoasă este administrarea prednisonului la fiecare 48 de ore, în priză unică la ora 9. Adaosul de azatioprin *(Imuran)* 50—100 mg/24 ore permite folosirea unor doze mai mici de prednison, adăugînd doar riscuri foarte mici de inhibiție medulară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Active chronic hepatitis, 1974, *2*, 518.

Buligescu I. — Hepatitele cronice, Ed. medicală, București, 1976.

Căruntu V. și colab. — Experimentarea unor hepatotrope în hepatopatii cronice active cu și fără AgHB — Studiu comparativ pe 140 cazuri, Al III-lea Congres național de patologie infecțioasă, Cluj-Napoca, 29. IX. 1977.

Franken F., Wiechers B. — Ergometrische Untersuchungen zur Körperliche Belastbarkeit chronisch Leberkranker, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 528.

* * * — Immunosupressive therapy in active chronic hepatitis, Brit. med. J., 1973, *4*, 44.

Hecht Y., Nusinovici V. — Hépatite chronique, Sem. hôp. Paris, 1974, *24*, 239.

Knick B., Ottenjann R., Gruner J., Kanzler G. — Diätbehandlung bei Leberkrankheiten. Chronische Erkrankungen, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 298.

Nicolaescu T. — Falsele hepatite cronice, Viața med. (Buc.), 1976, *23*, 323.

Paumgarten G. — Indikation und Durchführung der immunosuppressiven Therapie bei chronischer Hepatitis, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 158.

Runcan V., Oproiu Al., State I., Vlădăreanu S. — Tratamentul prelungit cu prednison și azatioprin în hepatite cronice cu perturbări imunologice, Med. int. (Buc.), 1976, *27*, 273.

Sidi S., Michel H., Petters R. L., Redeker A. G. — L'hépatite chronique persistente (Étude anatomo-clinique de 100 malades), Arch. franç. Mal. App. Dig., 1974, *83*, 285.

Thaler H. — Kritische Betrachtung der Grundlagen unserer Lebertherapie, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 526.

Summerskill W. H. J. — Boala cronică activă a ficatului. Concepție actuală, Gastroenterology, 1974, *66*, 450.

Thaler H. — L'hépatite chronique, Med. Prisma, 1973, 3.

Tolentino P. — Chronische Virushepatitis in Kindesalter. Ein Beitrag mit 25 Fallen, davon 5 Geschwisterpaaren, Infection, 1973, *1*, 200.

Trepo C., Brette R. — Intervention des processus immunologiques dans les hépatites chroniques actives et autres hépatopathies idiopathiques inflamatoires, Méd. Hyg., 1975, *33*, 1 285

Van Waes L. și colab. — Chronic liver disease and hepatitis — B antigen: a prospective study, Brit. med. J., 1974, *3*, 444.

Voiculescu M. — Patogenia hepatitei virale de tip B în lumina achizițiilor recente, Viața med. (Buc.), 1975, *22*, 97.

Voiculescu M. — Factori genetici în hepatopatii acute și cronice, Viața med. (Buc.), 1977, *24*, 194.

Voiculescu M. — Stările consecutive hepatitei virale și explorarea lor, V i a ț a m e d. (B u c.), 1977, *24*, 146.

9.3. HEPATITELE NEONATALE

Hepatitele neonatale, denumite și hepatite cu celule gigante, sînt boli rare. Ele au o etiologie variată, preponderent virală, dar și bacteriană (mai ales bacili gramnegativi enterali și *Listeria monocytogenes)*, toxoplasmotică, sifilitică. Cele mai multe hepatite neonatale au însă o etiologie necunoscută. Caracteristic lor este prezența celulelor gigante, aspectul clinic puțin variat, tendința mare la moarte prin insuficiență hepatică, sau la cronicizare și evoluție spre ciroză postnecrotică. Diagnosticul etiologic este dificil, iar terapia puțin eficientă. Există factori genetici predispozanți, constatîndu-se uneori mai multe cazuri în aceeași familie.

Diagnosticul de boală se pune pe criterii clinice și pe teste nespecifice de laborator. În primele zile de la naștere, sau în cursul primelor 2 săptămîni, după o perioadă de aparentă sănătate, apare un icter de intensitate oscilantă care continuă uneori săptămîni și luni și care sugerează o atrezie biliară, boală care poate avea și ea o etiologie virală (virusul hepatitei acute tip B, virusul rubeolic, citomegalic). Deseori există hepatosplenomegalie, scaunele se decolorează și starea generală se alterează progresiv, ducînd la moarte. Mai rar, copilul se poate vindeca spontan. Uneori, în infecțiile neonatale cu *Herpesvirus hominis* evoluția este aceea a unei septicemii fulgerătoare, imposibil de diferențiat clinic de infecțiile bacteriene grave ale nou-născutului cu punct de plecare ombilical, pulmonar, otic, gastrointestinal, sau favorizate de exsanguinotransfuzii. Cîteodată moartea survine înainte de apariția icterului.

Testele nespecifice de laborator permit de obicei diferențierea de icterele hemolitice și obstructive, indicînd patogenia hepatocelulară: transaminazele sînt mult crescute (deseori sînt mai mult de 20 de ori mai mari decît valorile normale), hiperbilirubinemia este preponderent conjugată, concentrația de protrombină este mult scăzută. Uneori, în toxoplasmoza congenitală de exemplu, există și semne de hemoliză asociată. Alfafetoproteinele sînt aproape constant prezente în hepatitele neonatale, în timp ce ele lipsesc în atreziile biliare.

Puncția biopsie hepatică evidențiază de obicei un mod comun de reacție a nou-născutului la etiologii variate: prezența de celule gigante care traduc o capacitate mare de regenerare. Aceste celule pot avea 30—40 de nuclei într-o masă citoplasmatică. Ele sînt absente în infecția herpetică, enterovirală și adenovirală. Hepatocitele sînt aglomerate uneori în acini care simulează o proliferare de canaliculi biliari. Mai există focare de necroză și de eritropoieză, fibroză periportală, colestază, hemosideroză.

În citomegalie, rubeolă, adenoviroze se pot găsi incluzii intracelulare în ficat, iar în citomegalie se pot găsi — în celulele epiteliale din sedimentul urinar — incluzii citoplasmatice

caracteristice (aspect de „ochi de bufniţă").

Etiologia poate fi precizată într-un procent mic de cazuri, uneori doar foarte tardiv, prin investigaţii bacteriologice, parazitologice, virusologice, serologice.

Explorările bacteriologice sînt obligatorii şi trebuie făcute urgent: hemoculturi, uroculturi, frotiuri şi culturi din plaga ombilicală, secreţiile otice etc. De diagnosticul etiologic corect şi foarte rapid depind puţinele şanse de vindecare a infecţiilor bacteriene sistemice neonatale. Icterul brusc apărut la un copil cu o stare generală încă bună nu trebuie să elimine posibilitatea unei septicemii care ulterior poate evolua fulgerător.

În sifilisul congenital se pot găsi numeroase treponeme în ficat.

În suspiciunea de toxoplasmoză congenitală (icter care apare la cîteva ore după naştere şi hepatomegalie, la un copil care prezintă şi hidrocefalie sau microcefalie, calcificări intracerebrale, encefalomielită, corioretinită) se va căuta parazitul în ţesutul hepatic şi în sînge.

Investigaţiile virusologice se vor face în direcţia herpesului simplex, rubeolei, citomegaliei, adenovirozelor, virusurilor Coxsackie B, prin tentative de cultivare din ficat şi alte organe, sînge, urină, materii fecale. Se cercetează virusul hepatitei tip B în ser, prin teste imunologice. Dacă boala evoluează mai prelungit, se practică şi examene serologice seriate. Prezenţa de IgM denotă o infecţie intrauterină.

Terapia va fi pe cît posibil orientată de certitudinea sau suspiciunea unei anumite etiologii. Infecţiile bacteriene necesită un tratament cu antibiotice bactericide active pe bacili gramnegativi aerobi, preferabil aminoglicozide sau cefalosporine. În toate cazurile se asigură aportul nutritiv şi hidric necesar şi se face un tratament de echilibrare a diferitelor dezechilibre constatate. Rezultatele sînt submediocre.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Cytomegalovirus again, Brit. med. J., 1974, *3*, 593.

Goetz O., Butenandt O. — Leberekrankungen im Kindesalter, Materia medica Nordmark, 1968, *20*, 353.

* * * — Hepatitis and herpesvirus, Brit. med. J., 1974, *3*, 484.

Rooney J. C. şi colab. — Jaundice associated with bacterial infection in the newborn, Ann. J. Dis. Child., 1971, *122*, 39.

Seeliger H. P. R., Emmerling G. — Epidemiologie, Klinik und Therapie der Listeriose, Med. Klin., 1970, *65*, 279.

Zeltzer P. M., Neerhout R. C., Fonkalsrud E. W., Stiehm E. R. — Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein, Lancet, 1974, *1*, 374.

9.4. GRANULOMATOZELE INFECŢIOASE HEPATICE

În unele infecţii, dar şi în unele boli neinfecţioase (hepatite medicamentoase, berilioză), sau de etiologie obscură (sarcoidoză, ciroză biliară primitivă, boală Hodgkin, leucemie limfocitară, boală Crohn, vasculită granulomatoasă), în ficat se găsesc granuloame formate din foliculi de celule epitelioide şi monocite, înconjurate de o coroană de limfocite şi avînd uneori la centru o necroză, cîteodată cazeoasă şi — eventual — celule gigante multinucleate.

Infecţiile care produc granulomatoză hepatică sînt fie sistemice (tuberculoza hematogenă, bruceloza, lepra, tularemia, listerioza, febra Q, toxoplasmoza, morva, hepatita virală, histoplasmoza, sifilisul, citomegalia, micozele), fie parazitoze hepatice sau cu coafectare hepatică (schistosomiaza, ascaridiaza, *larva migrans visceralis*). Granulomatozele hepatice infecţioase nu au de obicei o simptomatologie hepatică proprie. Depistarea lor se face prin puncţia-biopsie hepatică, investigaţie obligatorie în toate cazurile care ridică suspiciuni pe baza unor criterii indirecte.

Tuberculoza hematogenă atipică (subacută, fără localizări decelabile prin alte mijloace) este, din punct de vedere practic, boala cea mai importantă care trebuie diagnosticată bioptic.

Diagnosticul clinic se bazează doar în foarte mică măsură pe manifestările care ţin de ficat şi care sînt necaracteristice: uşoară hepatomegalie nedureroasă, uneori cu consistenţă crescută a ficatului, foarte rareori subicter, teste de citoliză şi insuficienţă hepatică normale. Fosfatazele alcaline, gamaglobulinele şi retenţia de BSP pot fi crescute.

Suspiciunea de granulomatoză hepatică este generată de obicei de contextul clinic general, care este sugestiv dacă cuprinde la un bolnav cu diagnostic necunoscut unele din manifestările: febră prelungită, adenopatii periferice sau centrale, splenomegalie.

Confirmarea granulomatozei se face prin examenul histologic, care însă, de cele mai multe ori, nu sugerează direct etiologia. Aspectul microscopic este rareori caracteristic pentru o anumită etiologie: tuberculoză, schistosomiază, lepră, boală Hodgkin, ciroză. Etiologia poate fi stabilită prin mijloace complexe în cca 85% din cazuri.

Pe secţiuni din fragmentul hepatic se fac coloraţii speciale, cu ajutorul cărora se pot evidenţia bacili tuberculoşi (în cca 10% din granulomatozele tuberculoase) sau fragmente miceliene (în micozele sistemice).

Din fragmentul de ţesut hepatic se fac şi culturi pe medii uzuale, precum şi pe mediile Löwenstein şi Sabouraud.

În plus se fac investigaţii bacteriologice, parazitologice şi serologice în direcţia infecţiilor care pot produce granulomatoze hepatice.

Terapia vizează infecţia sistemică sau parazitoza hepatică respectivă, a cărei mărturie, doar, este granulomatoza descoperită. În formele cu icter care nu cedează în cîteva săptămîni, prednisonul 1—2 mg/kilocorp/24 ore pe timp de 2—3 luni sau mai prelungit, eventual o dată la 2 zile, cu doze scăzute treptat, poate avea efect favorabil. Fenobarbitalul sau colestiramina pot şi ele să scadă icterul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Granulomas of the liver, Lancet, 1975, *2*, 1 079.

Martinez-Vazquel J. M. şi colab. — Hépatite granulomateuse dans la toxoplasmose acquise de l'adult, Sem. Hôp. Paris, 1975, *51*, 963.

Merillon H., Benhamou J. P. Fauvert R. — Les granulomatoses hépatiques, Rev. Prat., 1968, *18*, 2 311.

Reler L. B. — Granulomatous hepatitis associated with acute cytomegalovirus infection, Lancet, 1973, *1*, 20.

9.5. PERIHEPATITA GONOCOCICĂ

Denumită şi sindromul Fitz-Hugh-Curtis, boala este o complicaţie rară a infecţiei gonococice genitale la fe-

mei produsă prin extinderea ei la peritoneu, cu precădere la cel perihepatic. Uneori, perihepatita poate fi produsă şi de alte bacterii (bacili gramnegativi enterali), hematogen sau prin extindere de la infecțiile biliare.

Diagnosticul clinic se bazează pe apariția, după o inflamație pelviană, a unor dureri abdominale difuze, localizate preponderent în hipocondrul drept, uneori cu iradieri în umărul drept, eventual cu discretă apărare musculară şi subicter. Bolnava este febrilă în primele zile, dar starea generală este bună. Diagnosticul diferențial cu colecistita, hepatita, pleurezia şi pielonefrita este dificil. Uneori se percep frecături peritoneale în dreptul ficatului, iar hipocondrul drept este dureros la percuție, la apăsare sau la relaxare bruscă.

Etiologia poate fi precizată — doar în cca 50% din cazuri — prin găsirea gonococilor în produsul recoltat endocervical, mai rar pe frotiuri colorate Gram, mai frecvent prin colorație imunofluorescentă sau culturi pe mediul Thayer-Martin. Creşterea de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor antigonococici (R.F.C., anticorpii fluorescenți) poate sprijini diagnosticul etiologic, dar aceste tehnici nu sînt de uz curent.

Terapia se face cu penicilină G, preferabil intravenos, 10 000 000 U.I./24 ore pînă la ameliorare, apoi ampicilină 2 g/24 ore, pînă la un total de 7 zile. La persoanele hipersensibilizate la penicilină se administrează tetraciclină oral 1,5 g o dată, apoi 0,5 g la 6 ore timp de 7 zile. Boala se poate vindeca şi spontan în cca 2 săptămîni, dar cu formare de aderențe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Amman R., Zehender O., Jenny S., Bass G. — Die Perihepatitis acuta gonorrhoica (Fitz-Hugh-Curtis Syndrom), Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 515.

Vickers F. N., Maloney P. J. — Gonococcal perihepatitis. Report of three cases with comments on diagnose and treatment, Arch. intern. Med., 1964, *114*, 120.

9.6. INFECȚIILE BILIARE

Infecțiile biliare sînt aproape întotdeauna asociate cu un grad oarecare de obstrucție a căilor biliare, fapt care are repercusiuni considerabile în alegerea terapiei optime. Colaborarea strînsă între internist, chirurg şi microbiolog are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului şi a terapiei.

Infecția se produce uneori pe cale *descendentă*, bacteriile ajungînd în căile biliare pe cale hematogenă, prin circulația portală sau cea sistemică. Mai frecvent, calea este ascendentă, din duoden sau alte segmente ale tubului digestiv, mecanism întîlnit mai ales în cursul anastomozelor biliodigestive.

Există cîteva riscuri principale în aceste infecții. Un prim risc este acela de perforație a colecistului infectat, cu producerea de peritonită consecutivă. Al doilea risc este acela de bacteriemie, cu şoc endotoxemic sau septicemie consecutivă, care pot apărea înainte sau după intervenția chirurgicală. Bacteriemia tranzitorie, obişnuită în colangitele obstructive, este favorizată de creşterea presiunii prin obstrucția căilor biliare intrahepatice, fapt care determină tendința de trecere a bacteriilor spre sinusoidele hepatice. Infecția biliară

se poate produce și prin injectarea substanțelor de contrast radiologic în cursul colangiografiei transhepatice, precum și în cursul celei efectuate intraoperator sau postoperator prin injectarea lor în tubul de drenaj în T. Al treilea risc este acela de supurație a plăgii operatorii, risc care poate fi diminuat printr-o antibioticoprofilaxie judicioasă. În sfîrșit, un alt risc este acela de abcedare intrahepatică, cu apariția de abcese unice sau multiple.

Etiologia infecțiilor biliare este în primul rînd bacteriană, dar rareori poate fi și parazitară (lambliază, amibiază, strongiloidiază). Bacteriile care produc cel mai frecvent astfel de infecții sînt bacilii enterali gramnegativi aerobi, izolați sau în asociere: *E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. și alții. Un agent patogen întîlnit relativ frecvent este *Streptococcus faecalis* (enterococ) și unii streptococi anaerobi. *Staphylococcus* sp. sînt mai rar întîlniți, din cauza condițiilor nefavorabile de creștere create de prezența bilei.

Bacilii anaerobi gramnegativi *(Bacteroides* sp.*)* sau grampozitivi *(Clostridium welchii)* sînt și ei implicați uneori, mai ales în abcesele hepatice.

Diagnosticul de boală se face pe criterii clinice, pe unele manifestări comune aproape tuturor tipurilor de infecții biliare, intra- sau extrahepatice: dureri în regiunea hepatocolecistică, febră, frisoane, hepatomegalie, icter de intensitate variată, semne nespecifice de laborator de infecție bacteriană (leucocitoză, VSH crescută). În multe cazuri, aceste manifestări — și altele — sînt grupate suficient de caracteristic pentru a permite un diagnostic precis de boală. Alteori, trebuie făcute investigații suplimentare paraclinice (examene radiologice, scintigrafie hepatică).

Diagnosticul etiologic este însă mai greu de făcut.

Tubajul duodenal aduce uneori informații prețioase, dar alteori furnizează date nesemnificative care pot pune diagnosticul pe o pistă eronată.

Examenul microscopic al preparatului umed din sedimentul lichidului duodenal poate evidenția prezența de leucocite numeroase, argument în favoarea unei infecții a căilor biliare. Tot prin acest examen se pot evidenția ușor lamblii și larve de *Strongyloides stercoralis*.

Examenul bacteriologic al lichidului obținut prin tubaj duodenal prezintă dificultăți din cauza faptului că bacteriile prezente sînt deseori cele orofaringiene înghițite sau cele din flora normală duodenală. Această floră este de obicei neevidențiabilă pe culturi (bacteriile sînt ucise de aciditatea gastrică sau sînt anaerobe și au cerințe culturale speciale). Scăderea acestui factor de eroare poate fi realizabilă printr-un examen microscopic prealabil al lichidului gastric și prin efectuarea unei spălături gastrice și duodenale cu soluție clorurosodică izotonică, înainte de a se introduce sulfatul de magneziu pentru stimularea secreției biliare. Un alt mijloc de a deosebi flora de infecție de cea normală este aprecierea cantitativă. În general, în infecțiile biliare, numărul bacteriilor depășește 10^5/ml de lichid, fapt care poate fi evidențiat prin culturi cantitative sau apreciat prin examinarea unui frotiu din bila nesedimentată, colorat Gram (vezi și „Infecții urinare"). Prezența a mai mult de 10 bacterii pe un cîmp atestă, de cele mai multe ori, existența unei infecții reale.

Biliculturile necantitative pot fi deseori pozitive cu un număr mic de bacterii, fără ca aceasta să aibă vreo semnificație patologică. Culturile din bila recoltată prin tubul de drenaj în T au o valoare mai mare. Ele sînt semnificativ pozitive la cca 80% din bolnavii operați, bacteriile izolate astfel fiind de obicei cele implicate în eventualele complicații — septicemia și infectarea plăgilor. Bineînțeles că negativitatea culturilor din bila recoltată prin tubaj duodenal nu exclude infecția biliară, dată fiind prezența frecventă a obstrucției.

Hemocultura pe medii aerobe și anaerobe este extrem de utilă în depistarea bacteriemiilor și pentru orientarea terapiei. Este bine să se recolteze 2—3 hemoculturi la orice bolnav cu suspiciunea de infecție biliară.

Terapia medicală în infecțiile biliare are rol curativ și profilactic, de evitare a septicemiilor, a șocului infecțios, a supurațiilor postoperatorii.

Alegerea antibioticelor trebuie făcută, pe cît posibil, în funcție de sensibilitatea la antibiotice a bacteriilor etiologice. Cînd dispunem de hemoculturi sau biliculturi semnificativ pozitive, antibiograma este un ghid prețios, dar nu absolut, deoarece trebuie să luăm în considerație frecventa posibilitate de infecție mixtă — uneori aerobă-anaerobă — des neevidențiată de biliculturi. Însă, în cele mai multe cazuri, nu dispunem de o etiologie certă, așa încît terapia va fi dirijată rațional spre cauzele mai frecvente: coliformi, enterococi, anaerobi. Deoarece nu există un antibiotic ideal în acest sens, în cazurile grave se utilizează asocieri de 2 antibiotice.

Un alt criteriu clasic de alegere a antibioticelor este capacitatea acestora de a se concentra în bilă. Din acest punct de vedere se disting 2 clase mari de antibiotice: una în care intră drogurile care se concentrează mult (uneori de zeci sau sute de ori) și sub formă activă în bilă — față de concentrațiile ce pot fi obținute în sînge — (tabelul 9.V.) și alta în care intră substanțele care produc în bilă concentrații mai mici — sau cel mult egale — cu cele din sînge (tabelul 9. VI.) Se știe însă că atingerea de concentrații mari în bilă este foarte mult limitată sau chiar anulată de prezența diferitelor grade de obstrucție. Ca atare, se va opta preferențial spre antibioticele din prima grupă în infecțiile biliare fără obstrucție sau în cele cu obstrucție moderată, evidențiată prin prezența bilei în duoden sau pe tubul de drenaj și printr-un icter slab. În celelalte cazuri se pot obține unele rezultate — și acestea doar parțiale (de prevenire a septicemiei și a supurațiilor postoperatorii) — numai prin administrarea de antibiotice, preferabil bactericide, care produc concentrații sistemice suficiente. Aici intră în discuție antibioticele din ambele grupe și mai ales aminoglicozidele, deseori singurele la care sînt sensibile unele tulpini de bacili gramnegativi (*Pseudomonas* sp., *Proteus sp.*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Serratia* sp.). Determinarea prin metode simple, orientative, a concentrațiilor ce pot fi obținute în bila recoltată prin tubul de drenaj poate fi utilă în conducerea mai precisă a terapiei.

Un alt criteriu de selectare a antibioticelor în infecțiile biliare este toxicitatea lor hepatică, acțiune cu atît mai accentuată (mai ales în prezența unui icter intens), cu cît există des leziuni hepatocelulare asociate, traduse pînă la un punct și de creșterea

Tabelul 9.V.

Antibiotice care realizează concentrații sistemice mari și se concentrează mult în bilă în lipsa obstrucției (de elecție în infecțiile biliare fără sau cu obstrucție minimă)

Grupa	Antibiotice	Concentrație bilă/sînge	Toxicitate hepatică	Indicații	Observații
Peniciline	Ampicilină	1—100 (1 000)	—	Toate infecțiile biliare, ca primă încercare, mai ales atunci cînd în bilă se evidențiază bacterii grampozitive	Inactivă pe majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas*, *Klebsiella - Enterobacter* și *Proteus*
	Penicilină G	1—5 (20)	—	Rar indicată, în lipsa ampicilinei	Penicilina V se concentrează puțin în bilă
	Oxacilină, cloxacilină	1—5	—	Foarte rar indicate, exclusiv în infecții stafilococice	Meticilina realizează concentrații biliare mai slabe
Macrolide și „false macrolide"	Eritromicină	5—50 (100)	— (++)	Infecții biliare cu bacterii grampozitive	Concentrații biliare persistente. Posibilă hepato-toxicitate, mai ales pentru propionileritromicină și în lezare hepatică asociată
	Novobiocină	1—50 (100)	+	Indicații de excepție	Numeroase efecte adverse; poate produce icter; mult inactivată în ficat
Ansamicine	Rifampicină	10—100 (1 000)	+ (+++)	Toate infecțiile biliare neobstructive, dar în urma ampicilinei	Dezvoltă rapid rezistență. Posibilă hepatotoxicitate, mai ales în lezare hepatică asociată. Concentrații sistemice de obicei slab eficiente
Lincosanide	Lincomicină Clindamicină	5—40	—	Infecții cu bacterii anaerobe grampozitive și gramnegative	
Tetracicline	Tetraciclină, rolitetraciclină (*Solvocilin*)	10—20	— (+++)	Toate infecțiile biliare	De evitat la gravide și copii; Rolitetraciclina în doze mari este hepatotoxică

Tabelul 9.VI.

Antibiotice care realizează concentrații sistemice mari, dar nu se concentrează în bilă (de utilizat în infecții biliare cu obstrucție importantă)

Grupa	Antibiotice	Concentrație $\frac{\text{bilă}}{\text{sînge}}$	Toxicitate hepatică	Indicații	Observații
Aminoglicozide	Gentamicină Tobramicină Sisomicină	<1—1	—	Toate infecțiile biliare cu obstrucție, mai ales cînd în bilă se evidențiază bacili gramnegativi	Cele mai active antibiotice pe bacilii gram-negativi; inactive pe anaerobi și enterococi
	Kanamicină	<1—1	—	Idem. Indicată în lipsa gentamicinei	Activitate cu spectru asemănător cu cel al gentamicinei, dar mai redusă. Streptomicina este și mai puțin activă
Cefalosporine	Cefalotină, cefaloridină, cefazolină	<1	—	Toate infecțiile biliare cu obstrucție	Activitate mai redusă decît a gentamicinei
Sulfamide + trimetoprim	Cotrimoxazol (*Septrin, Biseptol*)	<1—1	— (+)	Toate infecțiile biliare cu obstrucție	Posibilă hepatotoxicitate, mai ales la nou-născuți și în lezare hepatică asociată. Activitate mai redusă decît a aminoglicozidelor
Cloramfenicol	Cloramfenicol, hemisuccinat de cloramfenicol	<1	— (+)	Indicații foarte rare: sensibilizări sau lipsa altor antibiotice	Foarte mult inactivat în ficat; poate fi hepatotoxic în administrări prelungite
Polipeptidice	Colistină, polimixină B (parenteral)	<1—1	—	Infecții produse de *Pseudomonas aeruginosa*	

transaminazelor serice. Afectarea funcției hepatice poate determina și scăderea concentrației de antibiotic realizată în bilă.

Calea de administrare obișnuită în cazul infecțiilor ușoare și medii, neînsoțite de vărsături, este cea orală pentru medicamentele resorbabile digestiv. Aminoglicozidele se administrează parenteral (gentamicina preferabil intravenos, în infecțiile cu bacterii puțin sensibile). Perfuziile de antibiotice în vena ombilicală — care poate fi deseori repermeabilizată — par a prezenta unele avantaje, realizînd concentrații mari intrahepatice. Numărul administrărilor pe 24 ore este de 4 sau chiar numai de 2, cu rezultate similare.

Terapia chirurgicală este singura care — prin îndepărtarea obstacolului — poate da rezultate maxime. În unele cazuri (colecistitele acute, perforațiile de colecist, supurațiile hepatice bacteriene), intervenția chirurgicală de urgență este metoda de elecție. Antibioticele au aici rol auxiliar, de scădere a incidenței și gravității complicațiilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Locher J. T. H. — Indikationen und Grenzen des szintigraphischen Leberdiagnostik, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 166.

Lorber B., Swenson R. M. — The bacteriology of intra-abdominal infections, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 349.

Keighley M. R. B. și colab. — Antibiotic treatment of biliary sepsis, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 379.

Neuman M. — Passage biliaire des antibiotiques, Méd. chir. dig., 1975, *4*, Suppl. 1, 55.

Sott A. J., Khan G. A. — Origin of bacteria in bile duct, Lancet, 1967, *2*, 790.

Voegeli E. — Die heutigen Grenzen der Cholangiographie, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 154.

9.6.1. COLECISTITA ACUTĂ

Colecistita acută este aproape întotdeauna urmarea unei litiaze, cu angajare de calcul în canalul cistic sau pe coledoc. Mai rar ea este urmarea unei oddite sau a unei malformații biliare.

Diagnosticul clinic se bazează pe antecedente dispeptice de tip biliar și pe apariția bruscă de dureri accentuate în hipocondrul drept, uneori însoțite de palparea colecistului sau apărare abdominală. Durerea este iradiată uneori caracteristic în regiunea scapulară sau a umărului drept, iar alteori este epigastrică. Se adaugă grețuri, vărsături, febră și subicter. Icterul accentuat pledează pentru litiază coledociană.

Diferențierea de pielonefrită sau litiază renală nu este totdeauna ușor de făcut fără o pielografie de urgență. Colangiografia intravenoasă poate da rezultate fals pozitive. Confuzia se mai poate face cu alte boli de ficat sau de pancreas, cu apendicita acută, cu pneumoniile.

Terapia comportă două alternative principale, fiecare cu avantajele și dezavantajele ei.

Terapia conservatoare, aplicabilă deseori în cazurile obișnutie, constă în repaus la pat, analgetice, spasmolitice, hidratare parenterală cu soluții saline izotonice și antibiotice parenteral, preferabil aminoglicozide asociate cu ampicilină. La 2—3 luni după vindecarea episodului acut se fac examene radiologice biliare și eventual colecistectomia. Metoda nu este negativ influențată de eventuala imprecizie a diagnosticului inițial, nu implică riscurile crescute ale unei intervenții de urgență la bolnavii deseori vîrstnici și/sau cu boli asociate. Riscul de perforație este mai mic de

1,5%. Asocierea unei pancreatite acute este de obicei o contraindicaţie pentru colecistectomia precoce. Intervenţia tardivă este uneori mai dificilă tehnic, din cauza aderenţelor create.

Terapia chirurgicală imediată este obligatorie în cazurile grave, mai ales în cele asociate cu angiocolită. Cei mai mulţi sînt partizanii intervenţiei de rutină în primele 2 (7) zile, cu asocierea unei colangiografii intraoperatorii. Această atitudine ar avea avantajul evitării riscului de perforaţie şi (nu totdeauna) de angiocolită, al unei operaţii relativ uşoare şi al unei spitalizări totale mai scurte. Antibioticoterapia se începe precoce şi se continuă postoperator pînă la dispariţia semnelor generale infecţioase şi apoi cîteva zile ulterior. Infecţiile postoperatorii (supuraţia plăgii, abcesul subfrenic, şocul infecţios, peritonita biliară sau simpla prezenţă — uneori prelungită — a bacteriilor în bila drenată) sînt mai frecvente decît în intervenţiile tardive.

Nu există diferenţe apreciabile în rezultatele finale obţinute prin cele două atitudini terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Management of acute cholecystitis, Brit. med. J., 1973, *4*, 607.

* * * — Treatment of acute cholecystitis, Lancet, 1976, *1*, 182.

9.6.2. ANGIOCOLITA

Angiocolita (colangita) este o infecţie a căilor biliare extra- şi intrahepatice favorizată de obstrucţii incomplete şi care apare şi evoluează acut sau subacut, deseori recidivant. Obstrucţiile favorizante sînt produse mai des de litiaza biliară, de stricturi ale căii biliare principale, mai rar de fistule sau anastomoze biliodigestive, de ampulomul vaterian sau de colangita sclerozantă primară, boală rară, însoţită de fibroză idiopatică a altor organe şi mai ales de fibroză retroperitoneală. Din motive obscure, obstrucţiile neoplazice sînt rar însoţite de angiocolită.

Diagnosticul este sugerat de apariţia de febră, frisoane şi dureri — variate ca intensitate — în hipocondrul drept. Icterul apare inconstant şi este puţin intens. Ficatul este mărit de volum, dureros spontan şi la palpare. Tubajul duodenal poate evidenţia prezenţa de leucocite în cantitate mare şi peste 10^5 bacterii/ml lichid, în cultură pură sau mixtă. În cazul fistulelor spontane sau chirurgicale, radiografia hepatică standard poate evidenţia prezenţa de gaze în căile biliare.

Unele angiocolite, mai ales cele postoperatorii sau asociate cu abces subfrenic, pancreatită sau peritonită, evoluează foarte sever, fiind însoţite şi de insuficienţă renală. Ele sînt denumite uneori cu termenii — ce pot da naştere la confuzii — de angiocolită uremigenă sau sindrom hepatorenal, care constituie doar un diagnostic de boală, fiind absolut obligatorii investigaţiile bacteriologice şi ale factorilor favorizanţi.

Terapia episodului acut constă în antibiotice, începînd cu ampicilină, tetraciclină sau rifampicină şi asociind (sau înlocuind), la nevoie, aminoglicozide sau cotrimoxazol. Se adaugă drenaj biliar medical şi spasmolitice. După trecerea episodului acut se vor face explorări radiologice în vederea descoperirii obstrucţiei favorizante şi a suprimării ei chirurgicale.

În angiocolitele uremigene se asociază tratamentul insuficienței renale acute.

9.7. ABCESUL HEPATIC BACTERIAN

Abcesul hepatic bacterian determină încă o mortalitate de 50—90% și de aceea diagnosticul precoce este de cea mai mare importanță. Supurația parenchimului, de multe ori în focare multiple, de mărimi variate, se produce pe căi diferite, a căror eventuală cunoaștere poate ajuta diagnosticul. Circa 50% dintre abcese sînt produse prin angiocolită ascendentă. Infecția se propagă pe cale portală de la supurații pelviene sau gastrointestinale: apendicită, diverticulită, rectocolită ulceroasă, boală Crohn, pancreatită, ulcer gastric perforat, infecții hemoroidale, supurații ginecologice. La nou-născut, infecția hepatică se poate produce pe cale ombilicală. Alteori, boala este determinată de infectarea secundară a unui chist hidatic hepatic rupt, a unui abces amibian sau carcinom, sau prin infectarea directă a ficatului prin traumatism sau de la un focar vecin. În multe cazuri nu poate fi stabilită patogenia infecției.

Etiologia este de obicei mixtă, cu predominanța coliformilor alături de *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. și diverse bacterii anaerobe. Într-un număr relativ mare de cazuri, puroiul apare steril la culturi în momentul intervenției chirurgicale sau la necropsie, efect explicabil în parte prin efectuarea culturilor uzuale doar în condiții aerobe.

Complicațiile constau în producerea de metastaze septice pulmonare, cerebrale, renale și perirenale, subfrenice, precum și în perforarea în organele și spațiile vecine.

Diagnosticul este dificil. El este sugerat de apariția — de obicei la o persoană care are cauzele favorizante amintite — a unui sindrom infecțios general sever (febră mare, oscilantă, uneori prelungită, frisoane, stare toxică), însoțit de hepatomegalie dureroasă localizată și — doar rareori — de subicter. Sugestive pot fi manifestările de vecinătate toracice (ascensiunea și imobilizarea hemidiafragmului drept, benzi atelectatice bazale, reacție pleurală, pericardită) sau abdominale (amprentă pe marea curbură a stomacului).

Explorarea radiologică a ficatului poate contribui la diagnostic: colangiografia i.v., angiografia arterei hepatice, splenoportografia sau chiar radiografia standard (evidențierea calcifierilor, uneori semilunare, care se pot întîlni în chistul hidatic).

Scintigrafia hepatică și tomografia axială computerizată pot fi decisive și, de aceea, vor fi practicate de urgență. Ele pot evidenția, cu rezultate false puține, abcesele cu un diametru mai mare de 2 cm.

Echografia ultrasonoră este foarte utilă, permițînd și diferențierea de tumori.

Laboratorul furnizează de obicei date necaracteristice. Leucocitoza foarte mare poate fi sugestivă, dar este inconstantă. În direcția diagnosticului de chist hidatic se vor face intradermoreacția Casoni și reacții serologice (mai ales hemaglutinarea indirectă, pozitivă la cca 75% din cazuri), iar în direcția diagnosticului de amibiază, reacții serologice.

Hemocultura și examenul bacteriologic al lichidului duodenal pot une-

ori indica, cel puţin în parte, etiologia.

Însă, cu toate mijloacele actuale, diagnosticul este pus deseori doar la necropsie.

Terapia cazurilor suspectate de abces hepatic bacterian se va face precoce (imediat după prelevările bacteriologice) şi intens cu antibiotice, preferabil cu o asociere între un aminoglicozid şi o penicilină rezistentă la penicilinază (sau o cefalosporină). Asocierea de metronidazol sau lincomicină/clindamicină (sau de cloramfenicol, tetraciclină sau eritromicină) este justificată de frecventa participare la infecţie a bacteriilor anaerobe. Tratamentul de probă cu metronidazol poate elimina, în caz de eşec, etiologia amibiană, dar trebuie luat în considerare şi efectul său favorabil asupra bacteriilor anaerobe. Concomitent se face un tratament de corectare a dezechilibrelor funcţionale asociate, continuînd în acest timp investigaţiile.

În abcesele diagnosticate prin metodele amintite, drenajul chirurgical completează obligatoriu terapia, rezultatele nefiind satisfăcătoare întotdeauna, din cauza unor abcese mai mici, ce pot rămîne necunoscute, chiar în urma puncţiilor hepatice exploratorii efectuate intraoperator. Antibioticoterapia trebuie continuată uneori săptămîni şi luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Barbour R. G. L., Juniper K. — A clinical comparison of amoebic and pyogenic abscesses of the liver in sixty-six patients, Amer. J. Med., 1972, *53*, 323.

Leuschner U. — Leberabszess, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 476.

Noseda G., Arma S. — Zur Diagnose und Therapie des Leberabzesses, Schweiz. med. Wschr., 1972, *102*, 1 703.

9.8. ABCESUL HEPATIC AMIBIAN

Amibiaza, cu cele două aspecte clinice principale — dizenteria şi abcesul hepatic — este o boală tropicală şi va fi suspectată deci cu precădere la persoanele originare din regiunile tropicale sau care au staţionat tranzitoriu acolo. Doar 25% din abcesele hepatice amibiene sînt precedate de dizenterie manifestă. Localizarea hepatică poate apărea foarte tîrziu, pînă la 30 de ani de la infestarea intestinală.

Infecţia amibiană asimptomatică este răspîndită pe tot globul în zonele temperate, unde 5—10% din populaţia sănătoasă poate fi purtătoare de chisturi de *Entamoeba histolytica* comensuală (trofozoiţii nu sînt hematofagi). Rareori, abcesul amibian hepatic este întîlnit şi la persoane din zonele temperate care nu au părăsit niciodată aceste regiuni geografice lipsite de dizenterie amibiană.

Abcesul amibian este solitar — rareori multiplu — şi localizat în lobul hepatic drept.

Diagnosticul de boală se pune pe aceleaşi criterii clinice şi radiologice ca la abcesul bacterian, cu deosebirea că evoluţia este mai puţin zgomotoasă şi mai lent progresivă.

Suspiciunea etiologică se pune preoperator pe criteriile epidemiologice — atunci cînd ele există — şi pe prezenţa eventuală a unui proces pleuropulmonar bazal drept, uneori abcedat sau hemoragic, care poate duce la confuzia cu neoplasmul pulmonar. Intraoperator, suspiciunea de etiologie amibiană este ridicată de aspec-

tul macroscopic al abcesului care are o zonă centrală cu un lichid gros de culoare roșie-brună (țesut necrotic lizat și nu puroi veritabil cu leucocite), nemirositor, mărginit de țesut hepatic anfractuos necrotic, fără un perete bine definit, cel puțin la începutul bolii. Abcesele vechi mai mari au un perete de țesut conjunctiv. Microscopic, în lichidul central se pot vedea fragmente de celule hepatice, iar în zonele necrotice periferice, celule hepatice degenerate, leucocite, hematii, țesut conjunctiv și rareori amibe.

Abcesele suprainfectate cu bacterii sînt greu de diferențiat de cele bacteriene, supurate primar.

Confirmarea diagnosticului se face rareori prin găsirea amibelor în puroi sau în țesutul parietal al abcesului (digerate cu tripsină) sau în lichidul pleureziei de însoțire. În materiile fecale solide pot fi găsite chisturi, iar în cele diareice trofozoiți (examinarea se face imediat după emisiune, în preparat umed, sau după conservarea în alcool polivinilic sau în amestec de mertiolat-iod-formol). Culturile, neintrate în practică, pot crește procentajul de evidențiere a *E. histolytica*. Principala metodă de precizare a etiologiei amibiene rămîne examenul serologic: testul imunofluorescent, imunoelectroforeza, difuziunea în gel, hemaglutinarea indirectă sau fixarea de complement, asociind preferabil două teste (vezi capitolul „Dizenteria amibiană"). Puncționarea abcesului, care pare să nu prezinte riscuri deosebite nici chiar în abcesul bacterian, constituie un alt mijloc de diagnostic (și de tratament). Puncția este contraindicată în abcesele mari care riscă să se spargă. Ea va fi practicată, ca și intervenția chirurgicală, numai în cazurile care nu răspund la o terapie antiamibiană de probă, de cîteva zile.

Terapia de elecție se face cu metronidazol, pentru adulți și copiii mai mari de 8 ani în doză de 1 250 mg/24 ore în mai multe prize, timp de 7—10 zile.

Rezultate foarte bune s-au obținut cu tinidazol *(Fasigyn)*, pentru adulți în doză de 1,5—2 g/24 ore și pentru copii 50—60 mg/kilocorp/24 ore, doză unică p.o., pe timp de 3—5 (10) zile.

Se poate asocia eventual și clorochină, în doză de 600 mg clorochină bază, o dată, apoi 300 mg la 6 ore în primele 24 de ore și ulterior 300 mg/24 ore, pentru adulți, pe o perioadă totală de 2—4 săptămîni. La copiii de 4—6 ani, clorochina se administrează în doză de 300 mg bază/24 ore primele 2 zile, apoi 150 mg/24 ore, încă 12 zile.

În caz de eșec și în formele grave, se poate asocia dehidroemetină, la adulți 80 mg/24 ore, și la copii 1 mg/kilocorp/ 24 ore, în doză unică intramuscular, timp de 10 zile. În lipsa dehidroemetinei, care este mai puțin toxică, se poate utiliza emetină clorhidrică în doză de 60 mg/24 ore la adult, intramuscular/subcutanat, pe timp de 5—10 zile.

Sub tratament, starea generală începe să se amelioreze în 48 de ore, iar abcesul regresează treptat. Eșecul terapiei cu metronidazol este de obicei un argument împotriva etiologiei amibiene.

Cei care au și amibiază colică sau extraintestinală, cu excepția celor tratați cu metronidazol, vor primi și tetraciclină 1 g/24 ore timp de 10 zile și diiodohidroxichinoleină *(Diodoquin)* pe timp de 21 de zile.

Puncționarea și eventual intervenția chirurgicală sînt rareori necesare și

anume doar în cazurile de eșec al terapiei conservatoare, precum și în cazurile suprainfectate bacterian.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Cachin M., Launois J. P. —Les abcès amibiens du foie en France. Dépistage et traitement, Rev. Prat., 1974, *24*, 203.

Dancu I., Angelescu M. — Amibiază cu abcese hepatice multiple, Viața med. (Buc.), 1974, *21*, 507.

Griffin F. M. Jr. — Failure of metronidazol to cure hepatic amoebic abscess, New. Engl. J. Med., 1973, *288*, 1 397.

Most H. — Treatment of common parasitic infections of man encountered in the United States (Second of two parts), New. Engl. J. Med., 1972, *287*, 698.

* * * — Serologically diagnosed cases of amoebiasis, Brit. med. J., 1973, *4*, 746.

9.9. CHISTUL HIDATIC HEPATIC

Chistul hidatic hepatic este produs de *Echinococcuc granulosus* și doar rareori de *E. multilocularis* (chistul alveolar). El rămîne asimptomatic pînă cînd apar complicațiile: ruptură în căile biliare (icter obstructiv), în peritoneu (șoc anafilactic), în plămîn, în colon, precum și suprainfectarea sau compresia căilor biliare intrahepatice.

Diagnosticul clinic prezumtiv este posibil cînd lobul drept este mărit și se percepe o formațiune emisferică pe fața sa anterioară. În chistul alveolar uneori se percepe cu degetele un tril. Mai frecvent, suspiciunea clinică este pusă doar după ruperea și suprainfectarea chistului, pe baza fenomenelor de angiocolită sau supurație hepatică. Ruperea chistului poate produce șoc anafilactic.

Confirmarea se poate face uneori prin depistarea radiologică a calcifierii peretelui chistic, prin amprentele create pe mica curbură a stomacului, prin explorarea cu ajutorul pneumo- sau retropneumoperitoneului, splenoportografiei, scintigrafiei, echografiei.

Intradermoreacția Casoni și testele serologice (reacția de fixare a complementului și hemaglutinarea indirectă), preferabil cu antigene standardizate, pot fi negative dacă chistul nu a fisurat niciodată sau dacă este mort. Diagnosticul este precizat deseori intraoperator.

Terapia este numai chirurgicală cu asocierea sterilizării intraoperatorii a lichidului prin aplicare locală de formol 10%, iod 1% sau azotat de argint 0,5%. Mebendazolul pe cale orală a dat rezultate necontrolate suficient.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Cornet A. și colab. — Echinococcose alvéolaire du foie. Diagnostic immunologique. Echographie de repérage, Sem. Hôp. Paris, 1970, *46*, 3 420.

Heath D. D., Chevis R. A. F. — Mebendazole and hydatid cysts, Lancet, 1974, *2*, 218.

Realini S., Hofotetter J. R. — L'echinococcose alvéolaire. Critères de diagnostic, Schweiz. med. Wschr., 1972, *102*, 565.

9.10. ACTINOMICOZA HEPATICĂ

Actinomicoza hepatică este o localizare rară, de obicei secundară celor intestinale, a infecției produse de *Actinomyces israelii*, bacterie anaerobă de tranziție spre fungi, care se găsește în mod normal în cavitatea bucală. Boala pune probleme medico-chirurgicale prin evoluția asemănătoare cu o supurație hepatică prelungită.

Diagnosticul este greu de pus înainte de fistulizarea procesului intestinal sau hepatic spre exterior. Bolnavul face febră prelungită, starea generală se alterează progresiv, ficatul este sensibil, neomogen mărit, uneori cu neregularități decelabile la palpare. Cînd unul din abcesele existente în ficat tinde să dreneze spre exterior, pielea din zona respectivă se închide la culoare și apoi apare o fistulă, prin care se scurge puroi bilios. Fistule asemănătoare pot exista în regiunea ileocecală sau toracică (dacă există și determinări intestinale sau pulmonare).

În puroiul hepatic se găsesc „granule de sulf" care ating dimensiuni pînă la 3 mm diametru și sînt formate caracteristic din filamente eozinofile cu capete în formă de măciucă dispuse radial. Bacteria crește în 4—6 zile pe medii anaerobe uzuale și nu pe mediul Sabouraud.

Terapia de bază se face cu penicilină G, cel puțin 4 000 000 U.I./24 ore intramuscular, sau tetraciclină 2—3 g/24 ore, timp de 6 săptămîni, uneori mai multe luni. Cînd este posibil, se administrează penicilină și local. Rareori este necesar drenajul chirurgical.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Feifel G., Wiebecke B., Beyer J. — Chirurgische Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Aktinomycose, D t s c h. m e d. W s c h r., 1974, *99*, 1 016.

9.11. FASCIOLIAZA

Fascioliaza este o parazitoză biliară rară a omului produsă de *Fasciola hepatica.* Este transmisă de la animale, prin consumul de zarzavaturi crude, mai ales salată verde, insuficient spălate. Uneori produce mici focare epidemice.

Diagnosticul clinic de prezumție este practic imposibil, deoarece aspectul este acela al unei angiocolite obișnuite: hepatalgii cu ușoară hepatomegalie, episoade febrile și icterice. Sugestivă poate fi uneori asocierea pruritului, urticariei, artralgiilor și a eozinofiliei în periferie și în țesutul hepaitscos prin puncție biopsică.

Etiologia este precizată de obicei prin găsirea ouălor în materiile fecale sau lichidul duodenal sau — mai rar — prin găsirea în coledoc a paraziților care pot atinge dimensiunea de 3 cm. Pare utilă explorarea serologică prin R.F.C.

Terapia, cu rezultate variabile, se face cu clorhidrat de emetină s.c. în doză de 40 mg/24 ore, timp de 10—15 zile, cu clorochină sau — de preferat — cu *Bithionol* p.o. în doză de 30—50 mg/kilocorp o dată la 2 zile, timp de 10—15 zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Hunt A. T. — Liver flukes: a warning, B r i t. m e d. J., 1975, *1*, 510.

10

PANCREATITA ACUTĂ

Pancreatita acută este o boală inflamatoare autodigerantă neinfecţioasă, dar care — în formele severe — se complică frecvent cu suprainfecţii bacteriene: abces pancreatic, septicemii, pneumonii, infecţii urinare. În urma inflamaţiei acute se acumulează subcapsular şi retroperitoneal un lichid bogat în proteine, şi uneori sînge şi ţesut necrotic, medii foarte bune de cultură pentru bacteriile ajunse aici pe cale biliară, transmural din colon sau hematogen de la distanţă. Etiologia este reprezentată de bacili gramnegativi enterali aerobi şi anaerobi.

Boala este favorizată de litiaza biliară (uneori doar o microlitiază asimptomatică şi greu de depistat radiologic), de ulcerul duodenal, de etilism. Uneori apare ca o complicaţie a unor terapii medicamentoase (clorotiazidă, corticosteroizi), a sarcinii, a oreionului (excepţional), a poliarteritei nodoase.

Diagnosticul de prezumţie al pancreatitei acute se pune clinic: dureri — în general foarte intense — în etajul abdominal superior (întrucîtva calmate de exercitarea unei presiuni), greţuri, vărsături, meteorism abdominal. Starea generală este gravă, bolnavul este anxios şi — în cazurile grave —are tendinţă la şoc. Abdomenul superior este sensibil la palpare, uneori se apără uşor. Se pot asocia semne de interesare pleurală, mai frecvent în stînga. În zilele următoare poate apărea febră.

Diagnosticul se confirmă prin creşterea importantă a amilazemiei în primele ore, cu tendinţă de normalizare după 48 de ore. În necrozele hemoragice întinse, hiperamilazemia poate lipsi. Amilazele sînt crescute şi în lichidul pleural, eventual prezent. Uneori există o leucocitoză importantă. Semnele de laborator de hemoconcentraţie sînt prezente în formele severe.

Examenul radiologic evidenţiază distensia anselor intestinale şi ştergerea marginii muşchilor psoaşi prin edem sau hemoragie retroperitoneală.

Abcedarea pancreatică este greu de diagnosticat clinic, fiind decelabilă frecvent doar cu ocazia intervenţiei chirurgicale, uneori doar după reintervenţii. Pozitivarea hemoculturilor sprijină acest diagnostic. Examenele radiologice pot fi sugestive în abcesele mari. Prognosticul este foarte grav.

Terapia începe cu reechilibrarea intravenoasă a masei circulante scăzute şi cu combaterea şocului. Se opreşte orice aport peroral şi se instalează o sondă nazogastrică de aspiraţie continuă. Durerea este combătută cu pentazocin *(Fortral)*, *Mialgin*, *Sintalgon*, preferabile opiaceelor care produc spasm al sfincterului Oddi şi accentuează pareza intestinală. Anticolinergicele în doze mari şi repetate par a contribui întrucîtva la scăderea secreţiei pancreatice. Eficienţa terapiei „specifice“ cu *Trasylol*, glucagon sau glucoză+insulină nu este dovedită.

Antibiotico-profilaxia sistematică este contraindicată, cu excepţia — poate — a formelor hemoragice, care au riscuri maxime de suprainfectare. În caz de suspiciune sau certitudine de abcedare, drenajul chirurgical este obligatoriu, cu asociere de antibiotice active pe bacteriile enterale aerobe şi anaerobe: aminoglicozide asociate cu penicilină şi clindamicină sau cu cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină. Pancreatitele abcedate evoluează uneori trenant, multe săptămîni, făcînd necesare reintervenţii chirurgicale şi antibioticoterapie prelungită.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Barbier J. P. — Traitement medical des pancréatites aiguës, Gaz. méd. Fr., 1969, *76*, 5 343.

Cameron J. L., Howes R., Zuidema G. D. — Antibiotic therapy in acute pancreatitis, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 319.

* * * — Management of acute pancreatitis, Brit. med. J., 1973, *2*, 488.

11

INFECȚIILE APARATULUI EXCRETOR

Infecțiile aparatului excretor sînt printre cele mai frecvent întîlnite la om, alături de cele respiratorii și cele digestive. Ele pot interesa căile urinare, prostata, țesutul renal sau cel perirenal.

Uretra anterioară este populată în mod normal de o floră saprofită bogată și variată, comună în mare parte cu flora genitală: coci grampozitivi (stafilococi aurii și albi, enterococi), coci gramnegativi (neiserii nepatogene), bacili grampozitivi (corinebacterii) și mai ales bacilii gramnegativi (bacili enterali aerobi, hemofili). Mai pot exista la acest nivel unele micobacterii nepatogene, micoplasme, candide, tricomonas. În prezența unor condiții favorizante, bacteriile de aici — și altele aflate pe organele genitale (gonococi, listerii, clamidii) sau pe tegumentele perianale (flora fecală) — pot produce infecții *ascendente*.

Restul căilor urinare sînt, în mod normal, sterile.

Infectarea căilor urinare se mai poate produce și *hematogen*, în cursul bacteriemiilor, leptospiremiilor, parazitemiilor, viremiilor, rareori și pe cale *limfatică*.

Infecțiile aparatului excretor evoluează de obicei localizat la diferite niveluri ale sale, dar uneori sînt doar una din multiplele determinări ale unor infecții sistemice.

Aspectul clinic este de obicei nediferențiat în funcție de etiologie. Evoluția, benignă de cele mai multe ori, poate fi însă și prelungită, recidivantă, severă — imediat sau tardiv — prin lezarea progresivă a țesutului renal. Terapia de bază este cea antiinfecțioasă, însoțită de metode de corectare a factorilor favorizanți, deseori prezenți.

11.1. GONOREEA

Gonoreea, infecție genitourinară determinată de *Neisseria gonorrhoeae*, are actualmente pe plan mondial o incidență crescîndă. Ea este transmisă exclusiv pe cale veneriană, ca și farin-

gitele acute şi rectitele cronice gonococice, tot mai frecvent descrise recent.

Gonococul mai poate determina la nou-născut o keratoconjunctivită, prin infectare directă, în cursul naşterii *(ophtalmia neonatorum)*. Rezistenţa crescîndă a gonococilor la diverse antibiotice pune unele probleme speciale de terapie.

Diagnosticul clinic al uretritei gonococice este de obicei uşor de pus la bărbaţi. La 2—7 zile după contactul sexual infectant, apar brusc dureri uretrale accentuate, disurie, polakiurie, secreţie purulentă uretrală abundentă, uneori hematurie, dureri perineale. Netratată, boala se vindecă de obicei progresiv în 4—6 săptămîni, cu dispariţia gonococilor, dar uneori cu *complicaţii urogenitale acute*, însoţite de febră (epididimită unilaterală, prostatită, veziculită seminală), sau *cronice* (stricturi uretrale). Rareori apar *diseminări hematogene* febrile: artrite, tenosinovite, dermatite septice discrete, septicemii acute sau cronice, endocardite. Relativ frecvent persistă o secreţie uretrală mucoasă minimă matinală abacteriană, pe timp de săptămîni şi luni, chiar la bolnavii trataţi corect *(uretrita postgonococică)*. Alteori, gonococul *persistă latent* în uretră şi mai ales în prostată, chiar la bolnavii trataţi.

La femei, gonoreea este asimptomatică sau se manifestă doar ca o uretrită uşoară, ca o vulvovaginită (mai ales la fete), sau ca salpingite, pelviperitonite, perihepatite, artrite însoţite de manifestări generale infecţioase.

Diagnosticul etiologic se pune uşor în uretritele acute ale bărbaţilor prin găsirea în *frotiurile* de secreţie uretrală colorate (gram sau imunofluorescent, coloraţie utilă mai ales în leziunile cutanate) a numeroşi diplococi gramnegativi „în boabă de cafea", intra- şi extracelulari. Aspect morfologic asemănător pot însă să aibă şi alte bacterii: *Mima polymorpha (Moraxella)*, unele bacterii coliforme şi chiar stafilococii, streptococii, sau corinebacteriile excesiv decolorate. Frotiurile mai pot evidenţia gonococii în puroiul articular, rareori în alte produse.

Culturile sînt indispensabile pentru precizarea absolută a etiologiei, mai ales atunci cînd frotiurile sînt negative. Se inoculează, la patul bolnavului, produsele proaspăt recoltate: secreţie uretrală obţinută prin masaj prostatic, tampoane cu secreţie cervicală recoltate cu ajutorul speculului, tampoane faringiene, rectale, conjunctivale, puroi din glandele Bartholin, produse din elementele cutanate sau sînge. Transportul culturilor la laborator se face la temperatura de 35—36°C.

Pentru produsele patologice polimicrobiene se foloseşte mediu selectiv special Thayer-Martin care trebuie incubat în atmosferă de CO_2 10%. *Hemoculturile*, indicate în suspiciunile de diseminare hematogenă, se fac pe medii bogat nutritive (cu digerat de soia şi glucoză) şi se incubează cel puţin 10 zile în atmosferă de CO_2. Transplanturile se fac pe mediul geloză-sînge şocolatată.

Colorarea imunofluorescentă este utilă în depistarea gonoreelor asimptomatice.

În toate cazurile transmise pe cale venerică se fac obligatoriu şi *teste serologice pentru sifilis*, care vor fi repetate lunar timp de 4 luni după tratamentul cu ampicilină, tetraciclină sau spectinomicină, antibiotice care pot masca sifilisul (nu şi după penicilină G).

Terapia gonoreei se face după scheme ce variază în funcţie de forma clinică şi de sensibilitatea gonococului la antibiotice. Antibioticele de elecţie sînt încă penicilina sau ampicilina, la care

CMI nu este mai mare de 1 μg/ml, gonococul avînd de cele mai multe ori doar o rezistență moderată care nu afectează rezultatele tratamentelor corecte.

Cazurile necomplicate (uretrale, cervicale, faringiene, rectale) la femei și bărbați, precum și contacții lor se tratează cu penicilină G procaină 4 000 000 U.I. i.m. injectată o singură dată în cel puțin 2 locuri diferite și precedată cu 1/2 oră de administrarea *per os* de probenecid 1 g. Cu rezultate egale se poate folosi o doză unică orală de ampicilină 3,5 g + probenecid 1 g. Aceste tratamente avortează și o eventuală infecție sifilitică concomitentă (în incubație), nu și una anterioară.

Complicațiile se tratează individualizat cu penicilină G în general în doze mari și timp prelungit: salpingitele și perihepatita 1,5—2 mega U.I. /zi timp de 7—10 zile; artrita, 2—5 mega U.I./zi intramuscular timp de 2—3 săptămîni (nu și intraarticular) sau penicilină G 2,5 mega U.I. i.v. în 30 minute, la 6 ore (sau eritromicină lactobionat 500 mg. i.v., la 6 ore timp de numai 3 zile); dermatitele septice cu 3—5 mega U.I./zi timp de 12 zile; endocarditele 5—10 mega U.I./zi timp de 4—5 săptămîni (doar 2—3 săptămîni în gonococemiile fără endocardită).

Controlul eficienței terapiei se face la bărbați prin frotiuri uretrale la 7 zile după terminarea tratamentului, iar la femei prin frotiuri cervicale și rectale la 7 și 14 zile după tratament.

În caz de eșec la penicilină sau ampicilină, precum și la persoanele hipersensibilizate la aceste antibiotice, se pot folosi: tetraciclină 1,5 g la început, apoi 500 mg la 6 ore *per os*, timp de 4 zile; doxiciclină *(Vibramycin) per os*, 2 tablete de cîte 100 mg o dată, una în seara aceleiași zile, și apoi o tabletă la 24 de ore timp de 6 zile; spectinomicină *(Trobicin*, aminoglicozid activ numai și aproape pe toate tulpinile de gonococ), în doză unică, profund intramuscular, de 2 g la bărbați și 4 g la femeie. Cotrimoxazolul, 1 g × 2/24 ore, timp de 2—5 zile, kanamicina 2 g i.m. doză unică, eritromicina 1,5—2 g sau pristinamicina 2 g în doză unică dau rezultate puțin mai slabe.

Uretritele postgonococice sînt de obicei bine influențate de tetraciclină administrată *per os*, 2 g/24 ore, timp de cel puțin 7 zile.

Profilaxia se face nespecific prin depistarea și tratarea bolnavilor, mai ales la femeile cu gonoree inaparentă — principalul izvor de infecție — și prin măsuri mecanice de protecție locală (spălături vaginale, prezervativ). 1—2 tablete de penicilină V imediat înainte sau după contact oferă o bună profilaxie.

Instilarea conjunctivală de azotat de argint 1% la nou-născut previne aproape întotdeauna grava oftalmie gonococică, mai bine decît penicilina administrată local.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Blankenskip R. M., Holmes R. K., Sanford J.P. — Treatment of disseminated gonococcal infection. A prospective evaluation of short-term antibiotic therapy, New Engl. J. Med., 1974, *290*, 267.

Ebner H. — Behandlung der Gonorrhöe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Wien. med. Wschr., 1973, *123*, 125.

Holmes K. K. — Single-dose acqueous procaine penicilline G therapy for gonorrhea: use of probenecid and cause of treatment failure, J. infect. Dis., 1973, *127*, 455.

Kaufman R. E., Wiessner P. J. — Nonspecific urethritis, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 1 175.

Neumann H. H., Baecker J. M. — Treatment of gonorrhea. Penicilin or tetracyclines, J. amer. med. Ass., 1972, *219*, 471.
Rudolph A. H. — Control of gonorrhea. Guideliness for antibiotic treatment, J. Amer. med. Ass., 1972, *220*, 1 587.
Savage G. M. — Spectinomycin related to the chemotherapy of gonorrhea, Infection, 1973, *1*, 227.
Schofield C.B.S., Shanke R.A. — Gonococcal opthalmia neonatorum despite treatment with antibacterial eye-drops, Brit. med. J., 1971, *1*, 255.
* * * — Septical gonococcal dermatitis, Brit. med. J., 1971, *1*, 472.
* * * — The control of sexually transmitted diseases in the Caribbean, W. H. O., Wkly. epidem. Rec. 1976, *51*, 374.
* * * — Treatment of gonorrhea, Brit. med. J., 1972, *2*, 421.
* * * — Veneral diseases branche, state and community services division center for diseases control, Atlanta-Georgia. Recommended treatment schedules for gonorrhea, Ann. intern. Med., 1972, *76*, 991.

11.2. URETRITELE NESPECIFICE

Sub acest nume sînt cuprinse uretritele — de obicei cu evoluție subacută prelungită — negonococice sau postgonococice, care au o etiologie variată: *Mycoplasma hominis*, clamidii, bacili gramnegativi enterali, stafilococi, streptococi și uneori forme L de gonococi, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*. Etiologia rămîne uneori necunoscută, cum este cazul sindromului Reiter, unde sînt asociate și manifestări articulare și uneori mucoase, cutanate, oculare.

Diagnosticul clinic este pus pe existența unei secreții uretrale purulente, de obicei în cantitate mică, deseori evidențiabilă doar dimineața (picătura matinală). Boala se vindecă de obicei spontan în 6—8 săptămîni. Complicațiile sînt foarte rare.

Frotiurile și culturile sînt negative pentru gonococi. Uneori sînt evidențiați agenții infecțioși amintiți, cîteodată mai multe tipuri concomitent. Alteori, exsudatul pare steril. În cazurile produse de clamidii se pot găsi — pe frotiurile colorate Giemsa — incluziuni roșii în celulele epiteliale descuamate. În uretritele reziduale care apar uneori după gonoreele tratate corect se pot evidenția cîteodată, prin metode culturale speciale, *Mycoplasma hominis* sau forme L de gonococi (insensibile la peniciline din cauza absenței peretelui celular) care se pot retransforma în gonococi, sugerînd o reinfecție. Frotiurile colorate Gram pot evidenția *Candida albicans* în cantitate mare, iar preparatele umede pot decela *Trichomonas vaginalis*.

Terapia cu tetraciclină *per os* în doză de 2 g/24 ore, timp de cel puțin 7 zile, este activă în uretritele cu micoplasme, clamidii și forme L de gonococi. Sulfamidele și mai ales cotrimoxazolul pot fi și ele active.

Uretritele cu *Trichomonas vaginalis* se tratează cu metronidazol, 250 mg × 3/24 ore, timp de 7—10 zile sau tinidazol *(Fasigyn)* 2 g *per os*, doză unică. La femei se aplică vaginal și ovule de metronidazol de 500 mg. Tratamentul va fi repetat la nevoie după 5—6 săptămîni. Se vor trata întotdeauna la fel și partenerii.

Uretritele cu *Candida albicans* se tratează cu spălături uretrale cu nistatină, eventual și cu 5-fluorocitozin sau clotrimazol *per os*.

11.3. INFECȚIILE URINARE

În terminologia curentă, se desemnează sub denumirea de infecție urinară prezența de bacterii nespecifice în urina provenită din zone ale trac-

tului urinar sterile în mod normal. Aceste infecții au o serie de caractere generale care le conferă un loc deosebit de important în patologia umană.

Ele sînt printre cele mai frecvente infecții bacteriene la toate vîrstele, fiind depistabile la 10—15% din totalul necropsiilor. Deseori, ele nu sînt însoțite de manifestări clinice suficient de pregnante pentru a fi diagnosticate. Astfel, în majoritatea cazurilor infecția se rezumă la o bacteriurie asimptomatică, decelabilă doar prin uroculturi sistematice. Pielonefritele, care reprezintă de obicei o manifestare tardivă a lor, pot avea în fazele avansate uroculturi negative, rămînd în peste 50% din cazuri nediagnosticate pînă la necropsie.

Etiologia este multiplă, rareori mixtă, compusă mai ales din bacterii existente în flora normală a mucoaselor. Infecțiile urinare *primare*, la persoane sănătoase anterior, sînt produse de cele mai multe ori de *E. coli* (peste 60% dintre cazuri), mai rar de alți bacili gramnegativi enterali aerobi, ca *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, sau de *Streptococcus faecalis* (enterococ). Infecțiile *secundare*, la persoanele cu boli urogenitale de fond — și mai ales cele *iatrogene* (apărute după explorări instrumentale sau intervenții chirurgicale urologice) — sînt produse frecvent de bacterii „de spital“ multirezistente, mai ales de *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus* sp., mai rar de *Staphylococcus* sp.

Patogenia infecțiilor urinare este complexă. Foarte frecvent preexistă o serie de *factori favorizanți* importanți care creează riscuri sporite.

Femeile sînt de cca 10 ori mai expuse la infecții urinare primare din cauza conformației anatomice normale a uretrei (scurtă, deschisă într-un spațiu cu floră saprofită abundentă), a ciclului menstrual (creează o congestie pelviană hormonală), a graviditătii (toxemie gravidică, stază prin compresia exercitată de uterul gravid sau prin dilatație tonogenă a ureterului care își poate mări capacitatea pînă la de 10 ori), a constipației mai frecvente (favorizează apariția ciclului bacterian enterorenal), a capacității vezicale mai mari, cu micțiuni mai rare, a activității sexuale. Bărbații sînt protejați, în plus, de prezența unei substanțe antibacteriene normale din lichidul prostatic.

Vîrstele extreme, și mai ales cele înaintate sînt mai expuse, cu deosebire bărbații, prin creșterea frecvenței afecțiunilor prostatice care determină apariția reziduului vezical.

Staza urinară tranzitorie produsă prin cauzele amintite sau cea permanentă (uropatii obstructive ca malformații, litiaze, obstrucție de col vezical, stenoze uretrale, compresii tumorale intrinsece sau extrinsece, ptoză renală), precum și *tulburările dinamicii* (atoniile vezicale din paraplegii și tabes, precum și refluxul vezicoureteral, frecvent mai ales la copii) constituie o altă cauză favorizantă foarte importantă.

Traumatizarea mucoasei urinare (instrumentală, accidentală, prin actul sexual) scade capacitatea naturală de apărare, chiar la inoculări bacteriene mici.

Unele infecții de fond favorizează apariția infecțiilor urinare: infecțiile genitale (bacteriene sau cu *Trichomonas vaginalis*), septicemiile, enteritele, piodermitele, otitele etc.

Alte *boli neinfecțioase* creează riscuri crescute de infecții urinare: diabetul, hipokaliemiile severe și prelungite produse de diuretice, hipertensiunea arterială, abuzul de fenacetină, toxico-

maniile, bolile însoțite de scăderea complementului (nu și cele cu hipo- sau agamaglobulinemie).

În sfîrșit, există și anumite *predispoziții genetice* care fac să fie mai frecvente aceste infecții la unele persoane și familii, în lipsa altor factori favorizanți.

Corectarea cauzelor predispozante amintite — în limita posibilităților — și mai ales corectarea anomaliilor care duc la stază urinară reprezintă deseori principala măsură de evitare a repetării infecțiilor urinare.

Infecția este de obicei bilaterală, dar în uropatiile obstructive poate fi preponderent sau exclusiv unilaterală, ducînd uneori la pionefroză.

Propagarea infecției spre căile urinare se face de obicei *ascendent*, de la uretră, urina fiind un foarte bun mediu de cultură. Ascensiunea se produce spontan sau instrumental, mai cu seamă prin sondele sau cateterele menținute prelungit, cu drenarea urinii în mod defectuos în circuit deschis. Infecția poate determina doar cistite acute (zgomotoase clinic) sau cronice (oligo- sau asimptomatice). Deseori se produc prostatite cronice, care întrețin infecții urinare recidivante. Ulterior, imediat sau doar tardiv, se pot produce ascendent pielite, însoțite uneori de șoc endotoxinic sau septicemie consecutivă. Alteori, boala progresează spre pielonefrită, care, în stadiul cronic, este însoțită relativ frecvent de sterilizarea spontană a urinii. În aceste cazuri, infecția — produsă uneori de formele L ale bacteriilor inițiale — persistă vreme îndelungată în țesutul renal, declanșează mecanisme autoimune și determină apariția de leziuni tubulare, vasculare, nefrită interstițială, distrucție renală extensivă, nefroscleroză cu insuficiență renală progresivă ireductibilă. Mult mai rar, infecția se propagă *hematogen*, descendent, în cursul sindromului enterorenal (determinînd infecții urinare obișnuite) sau în cursul unor septicemii (determinînd eventual abcese renale și/sau perirenale).

Evoluția infecțiilor urinare are unele caractere în parte aparent paradoxale. Ele au concomitent o mare tendință la *autorezolvare pasageră*, mai ales la persoanele fără anomalii urinare de fond, dar totodată și la *recăderi* (cu aceeași bacterie inițială sau cu altele diferite) și la *cronicizare*. După trecerea perioadei acute care deseori lipsește, ele sînt frecvent foarte bine suportate de organism și au un prognostic funcțional favorabil, rămînînd însă permanent posibilitatea complicațiilor și a evoluției spre pielonefrită cronică, mai frecvent în cazurile care prezintă unii dintre factorii favorizanți amintiți. Recidivele sînt produse de *bacteria inițială* sau de mutantele sale rezistente neeradicate, *prin suprainfecție* în cursul terapiei profilactice sau prin *reinfecție* după o vindecare anterioară.

Diagnosticul clinic are grade de dificultate foarte variate în funcție de forma clinică și stadiul de evoluție a bolii. El folosește criterii clinice, paraclinice și de laborator (tabelul 11.I.).

Infecția urinară latentă, cea mai frecventă formă, este întîlnită la 1—5% din fetele prepubere aparent sănătoase, incidența ei crescînd ulterior, pînă la menopauză, la 5—10% dintre femei. Ea nu poate fi depistată decît prin examenul de urină și mai ales prin uroculturi sistematice de triere *(screening)*.

Infecția urinară joasă (uretrocistita) are, de obicei, cel puțin la primele episoade, manifestări acute sugestive. Pe primul plan stă sindromul uretro-

Tabelul 11.I.

Diagnosticul infecțiilor urinare

BOLNAV

- *Factori predispozanți*
  - Sexul feminin
  - Graviditatea
  - Vîrstele extreme
  - Staza urinară (uropatii obstructive)
  - Tulburările dinamicii urinare
  - Constipația
  - Bolile de fond (diabet etc.)
  - Predispoziția genetică (recidive numeroase)
- *Manifestări clinice* (acute, recidivante, cronice)
  - *Generale*
    - Febră, frison
    - Astenie
    - Inapetență
    - Pierdere ponderală
    - Întîrziere a creșterii
    - Tulburări nevrotice
    - Sindrom uremic
  - *Urinare*
    - Polakiurie, disurie
    - Dureri lombare
    - Urini tulburi, mirositoare
- *Explorări paraclinice și biochimice*
  - Urografie
  - Scintigrafie renală
  - Explorări funcționale renale
  - Glicemie etc.
- *Examenul complex al urinii*
  - *Nespecific*
    - *Chimic*
      - Proteine
      - Glucoză
    - *Microscopic* (cantitativ)
      - Leucocite
      - Cilindri leucocitari
  - *Bacteriurie semnificativă cantitativ*
    - *Examen microscopic* (urina nativă)
    - *Teste biochimice*
      - Griess
      - Catalază
      - Clorură de trifeniltetrazoliu (TTC)
      - Glicozurie minimală
    - *Uroculturi*
      - Semicantitative
      - Cantitative
- *Serologie*
  - Hemaglutinare indusă cu antigene de *E. Coli*
- *Biopsie renală*
  - Examen histologic
  - Culturi

cistic caracterizat prin polakiurie, disurie, tenesme uretrovezicale, urini tulburi, mirositoare, uneori hematurie, la care se pot asocia uneori și fenomene infecțioase generale moderate (febră, frisoane, curbatură etc.).

Piolenefrita acută are pe primul plan, constant, manifestări infecțioase generale mult mai pronunțate, sensibilitate spontană și/sau la percuția regiunii lombare, urini tulburi. La aceasta se poate adăuga și sindromul cistouretral. Precizarea participării pielorenale se poate determina însă precis numai prin examenul complex al urinii, eventual și prin radiologie.

Pielonefrita cronică poate evolua zeci de ani, începînd uneori în copilărie, cu perioade de acutizare ulterioară. Ea este de cele mai multe ori oligo- sau asimptomatică, vreme îndelungată diagnosticul putînd fi precizat doar prin examene țintite făcute tuturor persoanelor cu factori favorizanți. De obicei există doar manifestări generale necaracteristice: febră mică sau moderată inexplicabilă, astenie, inapetență, tulburări de tranzit digestiv (mai ales la copii), scădere ponderală, întîrzieri ale creșterii, tulburări de tip nevrotic. Urina este tulbure, continuu sau intermitent, lojile renale sînt sensibile. Progresiv se pot adăuga manifestări de insuficiență renală cronică (oligurie, poliurie, uremie, anemie refractară la tratament) și cardiovasculară (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, modificări ale vaselor retiniene). Diagnosticul poate fi precizat doar prin coroborarea criteriilor clinice, inflamatorii urinare, funcționale și morfologice (tabelul 11. II.).

Tabelul 11.II.

Criteriile de diagnostic al pielonefritei cronice*

Criterii inflamatorii	Criterii funcționale și morfologice
1. Proteinurie (< 5 g/24 ore)	1. Concentrația urinei < 1025
2. Leucociturie (> 200 000/oră)	2. *Clearance*-ul creatininei scăzut
3. Cilindri leucocitari	3. Modificări urografice
4. Bacteriurie (> 10^5/ml urină)	4. Modificări scintigrafice renale

* Diagnosticul este pus în prezența a cel puțin cîte unui criteriu din cele 2 grupe și cînd din anamneză reiese că boala renală durează de cel puțin 3 luni.

Sindromul tubular caracterizat prin acidoză, poliurie, cu pierderi mari de sodiu și potasiu, ducînd pînă la exsicoză, neînsoțit de azotemie, poate fi singura expresie a unor pielonefrite cronice.

Necroza papilară, forma cea mai gravă de infecție urinară, apare aproape exclusiv la diabetici, alcoolici cronici, în hemoglobinopatii și în caz de abuz cronic de fenacetină. Boala începe de obicei brusc, cu febră mare, frison, alterarea stării generale, lombalgii intense, hematurie, insuficiență renală acută și prezență de fragmente papilare renale în sedimentul urinar.

Investigațiile paraclinice și de laborator sînt indispensabile, ele urmînd să precizeze existența bolii, factorii favorizanți, nivelul localizării infecției,

etiologia, antibiograma bacteriei respective și controlul eficienței terapiei.

Explorarea urologică a tractului renal — însoțită, preferabil, de cistografie micțională (pentru depistarea refluxului uretrovezical) — este indispensabilă în toate infecțiile urinare recidivante sau cronice. *Scintigrafia renală* completează uneori util datele radiologice.

Investigațiile funcționale renale (dozarea ureei, creatininei, coeficientul de epurație a creatininei, proba de concentrație, ionograma serică și urinară, echilibrul acidobazic) sînt foarte utile pentru sprijinirea diagnosticului prezumtiv în pielonefritele cronice cu uroculturi negative, pentru conducerea tratamentului cu antibiotice și controlul eficienței sale și pentru urmărirea evoluției și stabilirii prognosticului.

Examenul complex al urinei este fără îndoială investigația cea mai importantă pentru diagnostic și terapie.

Tehnica recoltării, conservării și transportului urinei sînt esențiale pentru obținerea unor informații corecte. Urina recoltată prin micțiune are în mod normal un număr mic de bacterii, de obicei mai mic de 10^4/ml, provenite din flora saprofită a uretrei anterioare. Numărul bacteriilor în infecția urinară este de cele mai multe ori foarte mare, peste 10^5/ml, cifră care are semnificație diagnostică dacă este găsită în 2—3 urine recoltate succesiv. Contaminarea puternică a urinei în cursul recoltării sau păstrarea peste 2 ore a urinei la temperatura camerei pot duce la apariția unui număr de bacterii mai mare de 10^5/ml, fără ca ele să fi fost în realitate atît de numeroase inițial. Recoltarea urinei mai curînd de 3—4 ore de la micțiunea precedentă poate avea, pe de altă parte, un număr de bacterii mai mic de 10^5/ml, chiar la bolnavii cu infecție urinară, mai ales dacă ei sînt poliurici.

Recoltarea urinei se poate face prin mai multe metode corecte, care trebuie aplicate atît în scopul uroculturii, cît și al examenului microscopic. Trebuie *să fie instruiți corect personalul și bolnavul*, preferabil printr-un text scris, și să fie *supravegheată minuțios recoltarea* la bolnavii cu care nu se poate coopera.

Timpul optim pentru recoltare este dimineața, cu ocazia primei micțiuni. Se poate face recoltarea și peste zi, dar la minimum 4 ore după micțiunea precedentă.

Recoltarea „curată" din mijlocul jetului („din zbor") este metoda cea mai recomandabilă. Se creează în prealabil condiții favorabile, comode, de toaletă locală și micțiune și apoi se înmînează bolnavului un vas steril de 50—100 ml capacitate, cu gura largă și acoperit (de exemplu, un borcan mic cu capac de aluminiu), săpun și 5—6 tampoane de vată sau tifon. Se începe prin spălarea mîinilor și a organelor genitale cu apă și săpun. La femeie se îndepărtează labiile, apoi se spală vulva în sens antero-posterior cu 2—3 tampoane cu săpun și apoi cu alte 2—3 cu apă simplă, iar la bărbat se curăță similar glandul. Bolnavul urinează apoi primii 20—50 ml în closet, iar următoarea cantitate de 20—40 ml în vasul steril, fără a opri jetul urinar între timp. Bolnavele cu secreții vaginale sau aflate în cursul menstruației vor pune un tampon vaginal înainte de recoltare.

Puncția suprapubiană este indicată la copii, la bolnavii care nu cooperează și în cazurile în care se obțin uroculturi repetate cu bacterii între 10^4 și 10^5/ml sau cu floră mixtă. În urina astfel recoltată are semnificație

diagnostică orice număr de bacterii prezente.

La bolnavii cu *sonde urinare permanente*, recoltarea se face după dezinfectarea acestora cu alcool, prin puncționarea sondei la emergența din uretră.

La *copiii mici*, recoltarea corectă se face cu pungi speciale sterile din material plastic fixate printr-o margine adezivă în jurul uretrei sau cu flacoane mici atașate cu bandă adezivă.

Cateterismul vezical va fi folosit doar cu totul excepțional (de exemplu, cu ocazia cistoscopiilor, la bolnavii oligurici) și va fi făcut cu toate precauțiile de sterilitate.

Pentru depistarea prostatitelor bacteriene cronice se recoltează separat urină din uretră (din prima parte a jetului), din vezică (din mijlocul jetului) și secreția prostatică obținută prin masaj prostatic.

Urina recoltată în recipient acoperit poate fi păstrată maximum 2 ore la temperatura camerei sau, prin conservare la 4—6°C imediat după recoltare, timp de 24 de ore. Este preferabil însă să se transporte la laborator și să se prelucreze urina în primele 1—2 ore de la recoltare sau — mai bine — se face însămînțarea la patul bolnavului pe un „miniset“ de uroculturi semicantitative.

Examenul sumar de urină poate pune imediat diagnosticul în cazul în care se găsesc foarte numeroase bacterii în sediment. În celelalte cazuri, el sprijină doar suspiciunea. Concordanța cu bacteriuria semnificativă este doar de circa 50% pentru albuminurie, leucociturie semicantitativă și cilindrurie leucocitară, dar de circa 90% pentru leucociturie cantitativă (la testul Addis-Hamburger, peste 300 000 leucocite/oră). Cilindrii leucocitari sînt foarte caracteristici pentru pielonefrită.

Determinarea cantitativă sau semicantitativă a bacteriuriei este argumentul principal în diagnosticul infecțiilor urinare. Ea se poate face prin metode simple, orientative sau prin metode precise, mai complicate.

Testele biochimice sînt cele mai simple și rapide, dar ele dau un procentaj relativ mare de informații fals negative sau fals pozitive. Ele sînt utilizate în trierea unui număr mare de persoane aparent sănătoase sau ca o primă explorare orientativă la patul bolnavului. *Testul Griess* (al nitriților) — în tuburi sau cu benzi de hîrtie — concordă în 50% din cazuri cu urocultura cantitativă. *Testul catalazei* (cu apă oxigenată sau cu peroxid de uree — *Perogen* impregnat pe discuri de hîrtie) dă informații exacte în 60—70% din cazuri. Testul TTC (clorură de trifeniltetrazoliu) și *testul glicozuriei minimale* (benzi de hîrtie) dau informații corecte în 80—90% din cazuri.

Bacterioscopia semicantitativă (o ansă de urină nativă, depusă pe o suprafață cu diametrul de 5 mm pe o lamă de sticlă, fără a fi întinsă, apoi colorare Gram) pledează foarte puternic pentru o infecție urinară dacă evidențiază mai mult de 1—5 bacterii și leucocite pe un cîmp examinat cu obiectivul cu imersie. În infecțiile produse de bacterii anaerobe sau cu cerințe nutritive speciale — rar întîlnite — aceasta este singura metodă uzuală de diagnosticare.

Urocultura semicantitativă concordă în peste 90% din cazuri cu cea cantitativă. Ea se face foarte ușor, mai ales prin tehnica prelingerii urinei pe suprafața unui mediu solid sau prin metoda lamei scufundate. Mărimea bacteriuriei este dedusă din compararea

directă a densității coloniilor crescute cu un etalon grafic. Tehnica ansei calibrate este mai complicată. Mediul folosit este geloza simplă, mai rar medii cu indicatori, selective, sau cu substanțe nutritive speciale. Incubația se face la 35—37°C, dar bacteriile enterale se multiplică bine și la temperatura camerei (cu excepția enterococilor).

Urocultura cantitativă se face numai pe plăci Petri, prin inocularea omogenă în suprafață a 0,1 ml urină diluată 1/100 sau prin inocularea aceleiași cantități de urină într-o placă goală peste care se toarnă, amestecînd, 10—15 ml geloză topită și răcită la 45°C. Fiecare colonie crescută reprezintă 10^3 bacterii/ml. Uroculturile necantitative („calitative"), mai ales cele efectuate pe medii lichide, nu au nici o valoare și ca atare ele trebuie să fie complet abandonate.

Identificarea amănunțită a bacteriilor crescute în număr semnificativ, operație destul de dificilă și care consumă mult material și timp, este de cele mai multe ori inutilă în practică. Ea este indicată în cazul izolării unei flore mixte în cantitate semnificativă, în cazul bacteriuriilor repetat nesemnificative la bolnavi foarte suspecți de infecții cronice (pentru compararea cu bacteriile izolate din biopsia renală sau cu reacțiile serologice) sau în scop de cercetare.

Antibiograma se face numai la cererea clinicianului și numai pe bacteriile izolate în număr semnificativ. De urgență ea poate fi efectuată și chiar direct din urina cu peste 10^5 bacterii/ml. Ea trebuie interpretată prudent, existînd numeroase discordanțe cu rezultatele clinice. Se recomandă folosirea unei metode standardizate sau măcar una comparativă de tip Stokes, pentru a se evita erorile mari, mai ales pe cele frecvente care arată o falsă ineficacitate a sulfamidelor și cotrimoxazolului, datorită unui inocul prea bogat, sau a substanțelor inhibante aflate în mediile uzuale. În orice caz, lipsa de sensibilitate *in vitro* a unei bacterii, mai ales la sulfamide, nu exclude întotdeauna eficiența terapeutică. Trusele de antibiotice vor conține întotdeauna chimioterapicele urinare obișnuite (sulfamidă, cotrimoxazol, acid nalidixic, nitrofurantoină) cele mai frecvent indicate și doar în al doilea rînd antibioticele care au o utilizare mai rară. Se vor folosi concentrații de antibiotice speciale pentru infecțiile urinare (de 5—10 ori mai mari decît cele folosite în testarea bacteriilor izolate în alte infecții). Uneori este utilă folosirea unor medii cu pH apropiat de acela al urinei respective, date fiind diferențele mari de activitate ale unor antibiotice la pH-uri mult diferite. Antibiograma nu poate explora sensibilitatea la antisepticele de tip metenamină care sînt active numai *in vivo*.

Interpretarea uroculturilor trebuie făcută prudent. *Bacteriuriile repetate mai mici de 10^4/ml* exclud de obicei infecțiile urinare, cu excepția unor uropatii obstructive unilaterale (în care urina testată provine din rinichiul sănătos) și a pielonefritelor cronice vechi. *Bacteriuriile de 10^4—10^5/ml* cu un singur tip cad în zona de incertitudine și necesită repetarea lor. Dacă flora este mixtă, se poate suspecta o recoltare și conservare incorecte. *Bacteriuriile repetate mai mari de 10^5/ml* — cu 1 sau chiar două tipuri — confirmă de obicei diagnosticul, în timp ce prezența mai multor tipuri de bacterii, mai ales în lipsa leucocitelor, indică de obicei greșeli mari de recoltare și conservare a urinei.

În infecțiile vechi cu uroculturi repetate negative se poate *provoca* uneori o bacteriurie și leucociturie tranzitorie prin injectarea intravenoasă de metilprednisolon 40 mg, de antigene speciale de *E. coli* sau — la bătrîni — printr-o diureză provocată cu 500 ml apă și recoltarea de patru probe de urină la intervale de cîte 15 minute.

Cercetarea — prin tehnica hemaglutinării induse sau a precipitării — a anticorpilor serici față de antigenele O *sau* K *(capsulare) ale bacililor E. coli* izolați din urină indică, la titruri egale sau mai mari de 1/320, localizarea infecției în țesutul renal. În cazul în care testul se negativează în cîteva săptămîni după sterilizarea urinei, precum și în cazurile cu uroculturi negative de la început, el indică eficiența terapiei aplicate.

Terapia infecțiilor urinare acute cu diverse chimioterapice sau antibiotice (tabelul 11. III.) dă în general rezultate imediate bune, dar uneori apar ulterior recidive și chiar cronicizări, care pun probleme ce pot fi rezolvate doar prin colaborarea interdisciplinară strînsă și susținută. Nu există scheme aplicabile universal, tratamentul trebuind să fie strict individualizat, în raport cu factorii favorizanți implicați, localizarea preponderentă a infecției, sensibilitatea bacteriei la antibiotice, pH-ul urinar, starea funcției renale etc.

Pentru alegerea unei terapii cît mai eficiente trebuie ținut seama de unele *principii generale*.

Indicația de terapie este constituită de toate cazurile clinic manifeste, dar și de bacteriuriile asimptomatice, mai ales cele apărute în uropatii obstructive, în cursul graviditătii (risc crescut de avort, naștere prematură, toxemie gravidică, șoc), la diabetici și la bătrîni. Se vor trata de asemenea toate recăderile clinice sau bacteriologice.

Obiectivul terapiei este de cele mai multe ori eradicarea infecției și corectarea factorilor favorizanți, mai ales a stazei urinare. În formele cronice cu repere urologice nerezolvabile și produse de bacterii foarte rezistente la antibiotice *(Pseudomonas aeruginosa, Proteus* indolpozitiv) se urmărește doar un efect paliativ, de menținere a bacteriuriei la un nivel cît mai jos posibil.

Metodele terapeutice sînt variate, medicale și chirurgicale, terapia antibacteriană reprezentînd cea mai importantă dintre ele, dar deseori insuficientă singură.

Alegerea antibioticelor se face după criterii multiple: activitatea pe bacteria respectivă, pH-ul optim de acțiune, concentrația realizabilă în urină și în țesutul renal, toxicitatea acută și cronică, timpul de înjumătățire, starea funcției renale, costul. Se optează întotdeauna pentru medicamentele eliminate urinar sub formă activă și în primul rînd pentru chimioterapice în *monoterapie*, *alternînd diversele medicamente* în tratamentele prelungite. În pielonefrite, mai ales cele cronice, se preferă medicamentele care produc concentrații renale mari.

Etapele terapiei antibacteriene încep prin *precizarea diagnosticului* prin 2—3 uroculturi succesive semnificativ pozitive. Se începe apoi *terapia de atac* cu doze mari (tabelul 11. III.) dintr-un chimioterapic (sulfamide, cotrimoxazol, acid nalidixic, nitrofurantoină, chinolone) sau antibiotic (ampicilină etc.), în 2—4 prize/24 ore, fără antibiogramă, dată fiind incidența preponderentă a bacililor *E. coli* sen-

Medicamentele antibacteriene folosite

Clasa, medicamentul	Acțiunea		Concentrații active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creșterea T_{50} în insuficiența renală	Adulți (mg—g
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În țesutul renal				Curativ
Sulfamide Sulfizoxazol (*Neoxazol*)	—	++	+++	+	6—8	±	++	4—6 (8) g (50—80 mg/kilocorp)
Sulfametină	—	++	+++	+	6—8	±	+++	1,5 g prima zi, apoi 0,5 g
Sulfalenă (*Longum*)	—	++	+++	+	6—8	±	+++	2 g
Cotrimoxazol (*Septrin, Biseptol*)	+++	+++	+++	+	5—6	±	++	2 g
Nitrofurantoină	±	+++	+++	—	5	±	+++	3—5 mg/kilocorp)
Chinolone și înrudite Acid nalidixic (*Negram*)	+	+++	+++	+	5—6,5	±	++	4 g
Acid oxolinic (*Nitroxolin*)	+	+++	+++		6,5—8	±	±	1—2 g
Metenamine Metenamină	++		+++		5	±		1—3 g
Mandelat de metenamină (*Mandelamine*)	++		+++		5	±		3—5 g
Cicloserine Cicloserină	—	++	+++		6,4—7,4	±		250 mg, progresiv pînă la 500—750 mg
Terizidonă (*Urovalidin* = terizidonă + fenazopiridină)	—	++	+++			±		1 g, progresiv

Tabelul 11.III.

în tratamentul infecțiilor urinare

Posologie: -U.I./24 ore) Profilactic (prelungit)	Posologie: Copii (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Posologie: Cale de administrare	Posologie: Interval între doze (ore)	Instalare a rezistenței	Indicații, observații
—	100—200 mg	p.o.	6—8	lentă	Medicamente de elecție în majoritatea cazurilor acute și ca tratament de atac în cele cronice. Cotrimoxazolul este folosit și în profilaxie
—	17 mg	p.o.	24		
—	25 mg, 40 mg la sugari	p.o.	7 zile		
0,5 g	30—35 mg	p.o. (i.v.)	12		
50—100 mg	3—5 mg	p.o.	6—8	lentă	Idem Dacă ureea sanguină este > 200 mg/100 ml nu mai produce concentrații urinare eficiente
—	60 mg, 12 mg la sugari (nu la nou-născuți)	p.o.	6—8	uneori rapidă (zile)	Idem. Rezistență încrucișată cu acidul oxolinic Nu se administrează la nou-născuți
—	—	p.o.	6—12	uneori rapidă	Idem
1—1,5 g	10—20 mg	p.o.	6—8	nu există	Profilaxie, infecții urinare cronice ireductibile Este indispensabilă acidifierea urinei cu clorură de amoniu, metionină, vitamină C, dietă
2—4 g	30—50 mg	p.o.	6—8		
250—500 mg	20 mg	p.o.	6—8	moderat lentă	Medicamente de excepție (bacterii rezistente la alte antibiotice) Contraindicate în psihoze și insuficiență renală
—	10—15 mg	p.o.	6—8		

Clasa, medicamentul	Acţiunea		Concentraţii active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creşterea T_{50} în insuficienţa renală	Adulţi (mg–g
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În ţesutul renal				Curativ
Peniciline Ampicilină	+++	++	+++	+	5,5—6	—	++	2—6 g
Penicilină G	+++	++	+++	+++	5	—	++	1—4 mega U.I.
Penicilină V	+++	++	++	+++	5	—	++	2—8 mega U.I.
Carbenicilină *(Pyopen)*	+++	++	+++	+	5—6	—	++	4—8 g
Carindacilină *(Geopen)*	+++	++	+++	+	5—6	—	++	2—4 g
Carfecilină *(Uticilin)*	+++	++	+++	+	5—6	—	++	2—4 g
Oxacilină	+++	++	+++	+	5	—	++	2—4 g
Cefalosporine Cefalotină *(Keflin)*	+++	++	+++	++	6—7,5	±	++	2—4 g
Cefazolină *(Kefzol)*	+++	++	+++	++	5—9	±	++	1,5—3 g
Cefalexină *(Ceporex)*	+++	++	+++	+++	6—7	—	++	2—4 g
Aminoglicozide Gentamicină Tobramicină Sisomicină	+++	+++	+++	++	7—8	++ (+++)	+++	2—3 (5) mg/kilocorp
Kanamicină	+++	+++	+++	+	7,6—8	++	+++	10 (15) mg/kilocorp
Streptomicină	+++	++	+++	++	7,5—8	±	++	1—2 g
Neomicină	+++	+++	—	—	7,8	+++	+++	—

(Continuare) *Tabelu 111.III.*

Posologie				Instalare a rezistenţei	Indicaţii, observaţii
-U.I./24 ore) Profilactic (prelungit)	Copii (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
—	100—200 mg	p.o. (i.m., i.v.)	6—8	variabilă	Cele mai multe infecţii urinare, dar nu ca antibiotic de elecţie
—	50 000—100 000 U.I.	i.m. (i.v.)	6—8	lentă	Infecţii cu coci grampozitivi, unii protei, bacterii anaerobe
—	100 000—200 000 U.I.	p.o., pe nemîncate	6—8		
—	50—100 mg	i.m., i.v., soluţii preparate proaspăt	6	uneori rapidă	Numai infecţiile produse de *Pseudomonas aeruginosa* şi de *Proteus* indolpozitiv. Foarte rar indicate în infecţii cu *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus faecalis* rezistenţi la ampicilină; uneori este utilă asocierea cu gentamicină
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	60—80 mg, 20—40 mg la nou-născuţi	p.o. (i.m., i.v.)	6	lentă	Numai în infecţiile produse de *Staphylococcus* sp. rezistent la alte medicamente
—	30—60 mg, 15—25 mg la nou-născuţi	i.m., i.v.	6	variabilă	Aproape toate infecţiile urinare cu bacterii rezistente la alte medicamente
—	20—40 mg, 10—20 mg la nou-născuţi	i.m.	8		
—	25—100 mg	p.o.	6—8		
40—80 mg intravezical	2—3 mg, 1—2 mg la nou-născuţi	i.m., i.v., intravezical	12	relativ repede	Aproape toate infecţiile urinare cu bacterii rezistente la alte medicamente Monitorizarea funcţiei renale
50—100 mg intravezical	10—15 mg	i.m., intravezical	12	relativ repede	
100—200 mg intravezical	15—20 mg, 10 mg la nou-născuţi	i.m., intravezical	8—12	foarte repede	
50—100 mg intravezical	—	intravezical	la nevoie	relativ repede	

(Continuare) *Tabelu 111.111.*

Posologie				Instalare a rezistenţei	Indicaţii, observaţii
-U.I./24 ore)	Copii (mg—U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
Profilactic (prelungit)					
—	100—200 mg	p.o. (i.m., i.v.)	6—8	variabilă	Cele mai multe infecţii urinare, dar nu ca antibiotic de elecţie
—	50 000—100 000 U.I.	i.m. (i.v.)	6—8	lentă	Infecţii cu coci grampozitivi, unii protei, bacterii anaerobe
—	100 000—200 000 U.I.	p.o., pe nemîncate	6—8		
—	50—100 mg	i.m., i.v., soluţii preparate proaspăt	6	uneori rapidă	Numai infecţiile produse de *Pseudomonas aeruginosa* şi de *Proteus* indolpozitiv. Foarte rar indicate în infecţii cu *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus faecalis* rezistenţi la ampicilină; uneori este utilă asocierea cu gentamicină
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	60—80 mg, 20—40 mg la nou-născuţi	p.o. (i.m., i.v.)	6	lentă	Numai în infecţiile produse de *Staphylococcus* sp. rezistent la alte medicamente
—	30—60 mg, 15—25 mg la nou-născuţi	i.m., i.v.	6	variabilă	Aproape toate infecţiile urinare cu bacterii rezistente la alte medicamente
—	20—40 mg, 10—20 mg la nou-născuţi	i.m.	8		
—	25—100 mg	p.o.	6—8		
40—80 mg intravezical	2—3 mg, 1—2 mg la nou-născuţi	i.m., i.v., intravezical	12	relativ repede	Aproape toate infecţiile urinare cu bacterii rezistente la alte medicamente. Monitorizarea funcţiei renale
50—100 mg intravezical	10—15 mg	i.m., intravezical	12	relativ repede	
100—200 mg intravezical	15—20 mg, 10 mg la nou-născuţi	i.m., intravezical	8—12	foarte repede	
50—100 mg intravezical	—	intravezical	la nevoie	relativ repede	

Clasa, medicamentul	Acțiunea		Concentrații active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creșterea T_{50} în insuficiența renală	Adulți (mg-g
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În țesutul renal				Curativ
Polipeptide Colistină	+++	++	+++	—	6,2—7,5	++	+++	2—3 (10) mega U.
Polimixină B	+++	++	+++	—	6,2—7,5	+++	+++	1,5—2,5 mg/kilocorp
Tetraciclină	—	+++	+++	+	5,5—6,5	—	++	2—3 g
Cloramfenicol	—	+++	+	++	2—9	—	±	2—3 g
Macrolide Eritromicină	±	+++	+++	+	8—8,5	—	+	2—3 g
Ansamicine Rifampicină	+++	+	+++	++	5,5—8	±	—	10 (20) mg/kilocorp
Novobiocină	+	+++	±		5—5,5	—	—	1—2 g

sibili la aceste medicamente (fig. 11.1.). În cazurile care nu răspund clinic prin defervescență și clarificarea urinei în 2—3 zile și în acelea influențate clinic, dar cu bacteriurie încă importantă, se modifică terapia în raport cu indicațiile antibiogramei (fig. 11.2.). Durata terapiei de atac este în general de 7—14 zile, ea fiind suficientă singură pentru infecțiile urinare acute primare sau rar recidivante. În infecțiile frecvent recidivante sau cronice, se face o *terapie de întreținere* prin administrarea de 2 ori/zi (dimineața și seara)

(Continuare) *Tabelul 11.III.*

Posologie				Instalare a rezistenței	Indicații, observații
-U.I./24 ore) Profilactic (prelungit)	Copii (mg-U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
—	0,5—2 mega/U., 0,25—0,5 mega U. la nou-născuți	i.m. (i.v.)	6—8	foarte rară, uneori foarte rapidă	Numai infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* rezistenți la alte medicamente
—	1,5—2,5 mg, 1—1,5 mg la nou-născuți	i.m. (i.v.)	6—8		
—	20—50 mg	p.o.	6—8	relativ repede	Aproape toate infecțiile urinare, dar nu ca antibiotic de elecție
—	50 mg, 25 mg la nou-născuți	p.o.	6—8	lentă	În infecțiile urinare rezistente la alte medicamente. În urină este în cea mai mare parte sub formă inactivă
—	40—60 mg, 20—40 mg la nou-născuți	p.o.	6—8	relativ repede	Infecții urinare cu *Staphylococcus* sp., în caz de hipersensibilizare la peniciline
—	15 mg	p.o. pe nemîncate	12	foarte repede	În aproape toate infecțiile urinare ca medicament de excepție; tratamente scurte
—	10—50 mg, 15 mg la nou-născuți	p.o.	6—12	repede	Antibiotic de excepție, utilizabil în infecțiile urinare cu *Proteus* indolpozitiv sau cu *Staphylococcus* sp.

pe timp de mai multe luni (uneori chiar ani!), de chimioterapice în doze totale zilnice mici, eventual alternîndu-le periodic: nitrofurantoină 50—100 mg, cotrimoxazol 500 mg, metenamină 1—1,5 g asociată cu acidifierea urinei prin dietă sau prin administrarea de acid mandelic (metenamină + acid mandelic = *Mandelamine)* sau de *Diurocard*, metionină sau vitamină C, fiecare în doză de 4—10 g/24 ore. Terapia prelungită are ca obiectiv sterilizarea infecției persistente din țesutul renal, profila-

xia reinfecțiilor exogene sau, în infecțiile cronice nerezolvabile, menținerea unei bacteriurii reduse. În cursul terapiei de întreținere se controlează repetat eficiența și eventualele efecte adverse prin examene clinice, examene sumare de urină, uroculturi, dozări ale cretininei serice, coeficient de epurație a creatininei etc. În cazul recidivelor sau a acutizărilor, se reia terapia de atac cu alt medicament decît cel administrat pînă atunci.

Infecțiile urinare la *gravide*, chiar bacteriuriile asimptomatice, vor fi tratate cu medicamente nenocive pentru făt și mamă. În cursul *primului trimestru*, riscul pentru făt este maxim. Se recomandă ampicilina, cefalosporinele, la nevoie, acidul nalidixic, gentamicina, eritromicina, colistina, sulfamidele, nitrofurantoina, cloramfenicolul. *În trimestrele II și III*, riscul teratogen este mult mai mic. *Prenatal* nu vor fi folosite sulfamidele (favorizează apariția icterului), cloramfenicolul (poate determina apariția la făt a sindromului cenușiu), rolitetraciclina i.v. (poate produce mamei o hepatită fulminantă).

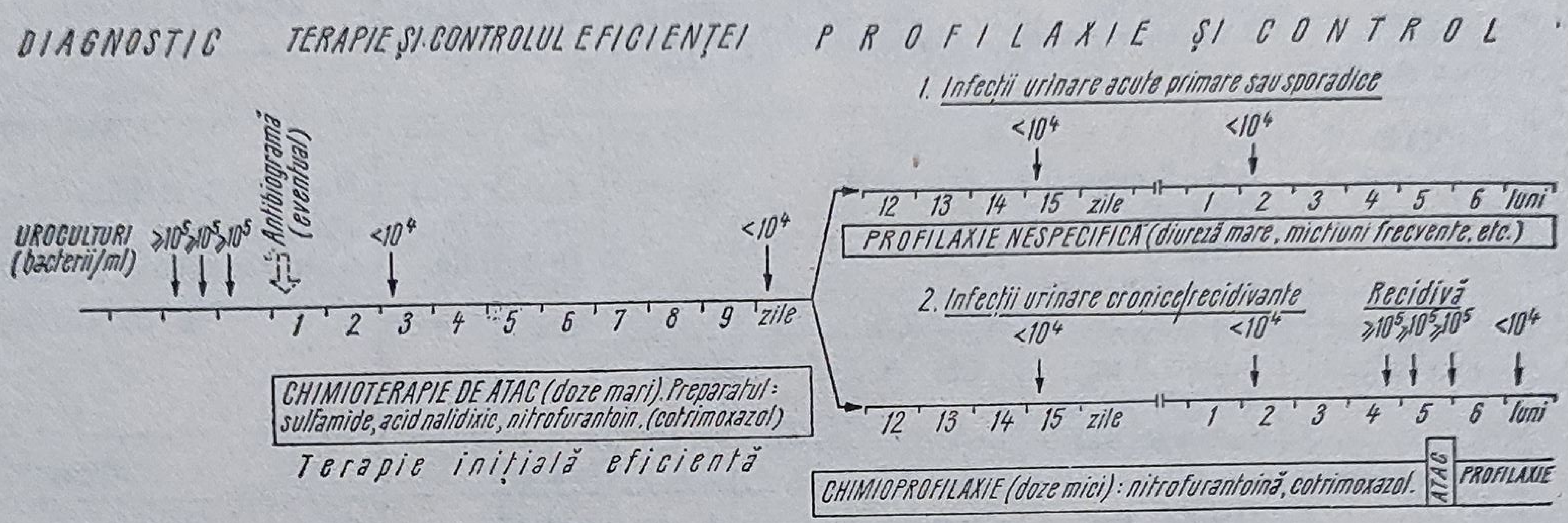


Fig. 11.1. — Infecțiile urinare acute și cele cronice/recidivante. Atitudinea practică în cazul unei chimioterapii inițiale eficiente.

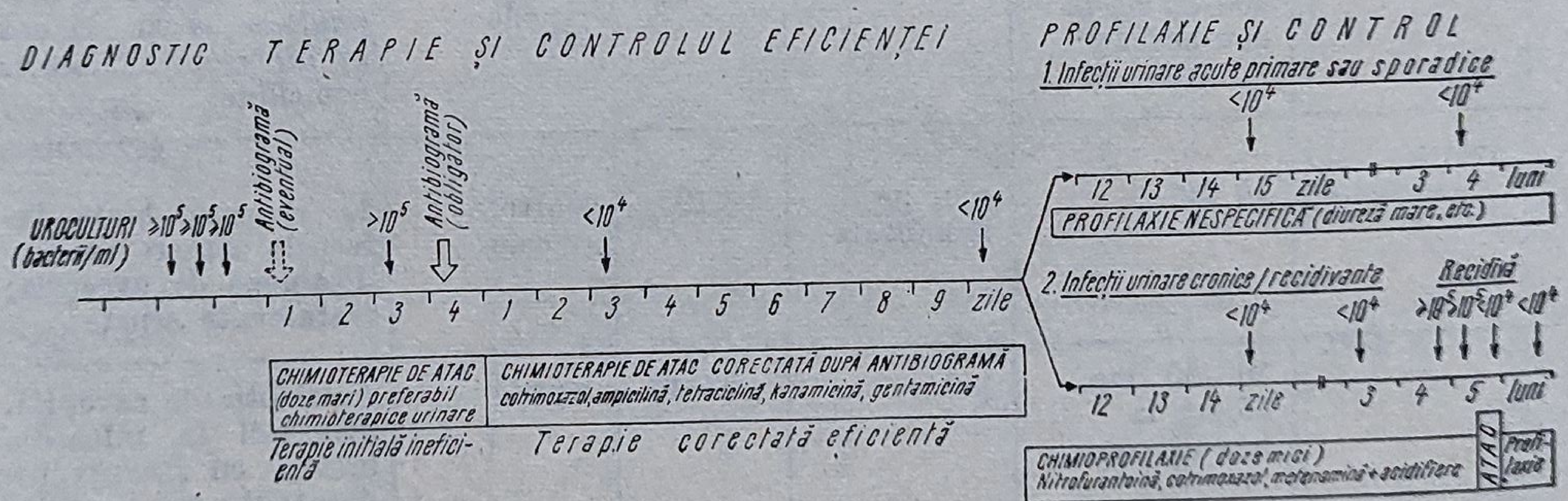


Fig. 11.2. — Infecțiile urinare acute și cele cronice/recidivante. Atitudinea practică de corectare, în cazul unei chimioterapii inițiale ineficiente.

La bolnavii cu *insuficiență renală cronică*, rezultatele sînt mai slabe din cauza concentrațiilor urinare de antibiotice mai mici. Se optează pentru ampicilină, cefalosporine (în afară de cefaloridină), doxiciclină *(Vibramycin*, o tetraciclină cu T_{50} independent de funcția renală), eritromicină, eventual cloramfenicol. Nu se folosesc celelalte tetracicline, nitrofurantoina, sulfamidele (cu excepția sulfadimidinei), cotrimoxazolul. Aminoglicozidele se pot folosi cu indicații absolute, corectînd posologia în funcție de coeficientul de epurare a creatininei sau de determinarea concentrațiilor serice realizate (pericol de acumulare, cu atingerea unor concentrații foarte mari toxice renale și nervoase).

Bioterapia cu vaccinuri (auto sau stock) sau bacteriofagi are o eficiență foarte contestată, de cele mai multe ori sigur nulă.

În afara terapiei etiologice, mai este necesară uneori o *terapie simptomatică* (antitermice-analgetice, anestezice vezicale, cum este fenazopiridina) și întotdeauna sînt utile hidratarea abundentă și micțiunile voluntare frecvente.

Terapia chirurgicală va fi asociată oricînd este posibilă o suprimare a stazei urinare sau corectarea refluxului vezico-ureteral în infecțiile prelungite recidivante ireductibile.

Profilaxia infecțiilor urinare variază în funcție de împrejurări.

Combaterea tuturor factorilor favorizanți și mai ales a stazei urinare, asigurarea unei diureze mari cu micțiuni frecvente, tratamentul constipației, menținerea unei urine acide sînt măsuri generale foarte eficace.

Tehnica aseptică în explorările urologice și în cateterismul vezical (aplicat exclusiv la mare nevoie și nu de rutină) poate fi completată cu succes cu o *antibioticoprofilaxie locală:* instilarea intravezicală de cca 100 mg neomicină/kanamicină, de 40 mg gentamicină sau de clorhexidină *(Hibitane)* 0,02 % sau nitrat de argint 1/5 000. Antibioticoprofilaxia *sistemică* (1—2 administrări de cotrimoxazol, eventual gentamicină/kanamicină) este mai puțin recomandabilă.

Drenajul urinar prelungit se face numai în *circuit închis* — în pungi sterile de plastic, înlocuite cu altele noi la umplerea lor — sau (în lipsa acestora) prin folosirea unei „supape“ bacteriologice (un picător de perfuzii intercalat vertical pe tubul prelungitor al sondei, dispozitiv care împiedică ascensiunea bacteriilor) și a unor vase sterile, eventual și cu un antiseptic în ele (cloramină, clorhexidină).

Antibioticoprofilaxia sistemică prelungită cu doze mici este deseori eficientă în reducerea incidenței recidivelor, dar implică riscul unor efecte adverse (pentru nitrofurantoină — polinevrite, alveolite alergice; pentru cotrimoxazol — inhibiții medulare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balș M. și colab. — Terapia infecțiilor urinare în Clinica II boli infecțioase, Chirurgia (Buc.), 1970, *19*, 397.

Barry A. L., Smith P. B., Turck M. — Laboratory diagnosis of urinary tract infections, Cumitech 2. American Society for Microbiology, Washington D. C., apr. 1975.

Sergström T. și colab. — Symptomatic urinary tract infection in boys in the first year of live with special reference to scar formation, Infection, 1973, *1*, 192.

Brod I. — Chronische Pyelonephritis, Med. Prisma, 1970, 3.

Căruntu Fl. și colab. — Infecții urinare recidivante și cronice, Viața med. (Buc.), 1978, *25*, 113.

Căruntu Fl., Hagiescu L. — Tehnică simplificată de urocultură semicantitativă. Studiu comparativ cu alte două tehnici uzuale de urocultură, Viața med. (Buc.), 1976, *23*, 243.
Dontas A. S., Kasviki-Charvati P. — Significance of diuresis-provoked bacteriuria, J. Infect. Dis., 1976, *134*, 174.
Guignard J. P. — Traitement de l'infection urinaire, Schweiz. med. Wschr., 1974, *104*, 1 724.
Hirsch H. — Screening-tests zur Erfassung von Bakteriurien, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 1 532.
Kasanen A., Kaarsalo E., Hiltunen R., Soini V. — Comparison of long-term, low-dosage nitrofurantoin, methenamine hippurate, trimethoprim and trimethoprim-sulphamethoxazole on the control of recurrent urinary tract infection, Ann. clin. Res., 1974, *6*, 285.
Klink R., Plotz E. J. — Die Therapie der Pyelonephritis gravidarum, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 875.
Mac Gregor M. E., Freeman P. — Childhood urinary infection associated with vesicoureteric reflux, Quart. J. Med., 1975, *44*, 481.
Stansfeld J. M. — Duration of treatment for urinary tract infections in children, Brit. med. J., 1975, *3*, 65.
Siegenthaler W., Zimmermann K. — Antibiotische Kurz-oder Langzeittherapie bei cronischer Pyelonephritis, Schweiz. med. Wschr., 1974, *104*, 1 002.
Sietzen W., Knothe H., Becker W., Kienitz M. — Nachweis von Präzipitinen gegen E. coli-K-Antigene bei Kindern mit Harnwegsinfektionen, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 2 418.
Stamey T. A. și colab. — Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary tract infections, New Engl. J. Med., 1974, *291*, 1 159.
Straffon R. A. — Urinarv tract infection. Problems in diagnosis and management — 1973, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 545.

11.4. ABCESELE RENALE ȘI PERIRENALE

Aceste abcese („furuncule renale") apar mai frecvent la diabetici, toxicomani și imunodeprimați. Infecția este de obicei hematogenă, cu stafilococi proveniți din diferite infecții cutanate, osoase, respiratorii, sau cu bacili gramnegativi proveniți din infecții urinare, situație în care calea parcursă poate fi ascendentă. Abcesul poate rămîne limitat la rinichi, fără comunicare cu caliciile, dar deseori interesează și țesuturile perirenale.

Diagnosticul clinic este sugerat de un sindrom infecțios general sever (febră, frisoane etc.) însoțit de dureri și contractură lombară unilaterală, cu urine de aspect normal. Abcesul renal se poate goli în calicii, determinînd apariția bruscă a unei piurii. Rareori evoluția se face spre cronicizare.

Radiografia depistează ștergerea marginii mușchiului psoas, devierea coloanei spre partea lezată și, uneori, prezența unei opacități difuze perirenale. Urografia poate evidenția o eliminare întîrziată sau absentă a substanței de contrast. Arteriografia și scintigrafia renală pot depista prezența unei zone nefuncționale.

Există o leucocitoză foarte importantă, cu polinucleoză, VSH mult crescută. Urina poate conține uneori hematii, leucocite și numeroase bacterii. Puncționarea perirenală poate permite extragerea de puroi.

Terapia principală se face cu antibiotice bactericide (oxacilină + gentamicină) în doze mari (vezi subcap. „Septicemiile") și prelungite pînă la vindecarea clinică și radiologică. Uneori, mai ales în abcesele perinefretice, este necesar drenajul chirurgical.

Se adaugă un tratament simptomatic, hidratare etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Renal carbuncle, Brit. med. J., 1973, *3*, 63.

12

NEUROINFECȚIILE ȘI NEUROINTOXICAȚIILE INFECȚIOASE

Neuroinfecțiile sînt boli relativ frecvente la toate vîrstele, mai ales la copii. Ele apar sporadic sau epidemic, au o gravitate variabilă, deseori mare, cu mortalitate și posibile sechele definitive importante. Infecția afectează meningele, creierul, măduva și rădăcinile nervilor spinali, fie *primar* și preponderent, fie *secundar*, în cadrul sau după unele infecții extranervoase (vaccina, hepatita virală etc.). Ele au o etiologie foarte variată, mai frecvent virusuri, dar și bacterii, rickettsii, fungi, paraziți.

Unele boli *neurologice cronice*, considerate anterior ca fiind degenerative, cu o etiologie necunoscută, recunosc actualmente o etiologie virală. Așa sînt panencefalita sclerozantă subacută (encefalita cu incluzii), leucoencefalopatia progresivă multifocală, boala Creutzfeldt—Jakob, encefalita progresivă rubeolică, poate și unele cazuri de scleroză multiplă.

Alte boli neurologice nu sînt produse printr-o infectare directă a sistemului nervos, dar acesta este *lezat postinfecțios sau postvaccinal* prin mecanisme complexe, incluzînd pe cel imunologic.

În alte boli neurologice, cum sînt polinevritele și cele mai multe cazuri de scleroză multiplă, *infecțiile au un rol necunoscut, dar posibil.*

Un domeniu foarte important este acela al *neuroinfecțiilor intrauterine*, care sînt responsabile de marea majoritate a sechelelor neuropsihice de toate gradele.

În sfîrșit, alte boli neurologice sînt produse de *toxinele* secretate de bacterii care nu invadează direct sistemul nervos: difteria, tetanosul, botulismul.

Diagnosticul neuroinfecțiilor comportă 2 etape care pot fi parcurse deseori rapid, una după alta (infecțiile bacteriene și fungice), dar alteori doar mult distanțate (neurovirozele).

Prima etapă este a *diagnosticului de boală:* meningită, encefalită, infecție cerebrală în focar, mielită. Examenul neurologic este capital în determi-

narea topografiei anatomice a leziunilor. Important este faptul că aspectele clinice nu variază mult în raport cu etiologia și că același agent infecțios poate determina localizări variate.

A doua etapă este *precizarea etiologiei* cu ajutorul laboratorului. În infecțiile bacteriene, etiologia poate fi precizată prin metode simple, rapide și foarte eficiente în ceea ce privește orientarea terapiei cauzale. Precizarea etiologiei virale este mult mai dificilă, lentă, nu întotdeauna posibilă și cu eficiență practică limitată.

Terapia este *etiologică* în infecțiile bacteriene și în cele fungice și rareori în cele virale. Ea se face cu antibiotice și chimioterapice, la care se adaugă — — în unele cazuri — și terapia chirurgicală. În celelalte cazuri, terapia principală este *nespecifică*, vizînd combaterea edemului cerebral și menținerea funcțiilor vitale pînă la autorezolvarea bolii. Tratamentul sechelelor este în general dificil și de eficiență limitată.

În unele neuroinfecții, mai ales în poliomielită, există o foarte eficientă profilaxie specifică imunologică.

12.1. MENINGITELE

Meningitele reprezintă un capitol de patologie cu o remarcabilă uniformitate calitativă a manifestărilor clinice care sînt variabile mai mult din punct de vedere cantitativ. Ele au, însă, o foarte mare variabilitate în ceea ce privește etiologia (tabelul 12.I.), prognosticul și terapia.

Ele sînt de cele mai multe ori expresia infectării leptomeningelor pe cale hematogenă, limfatică sau directă prin traumatism, intervenție chirurgicală sau puncție. Reacțiile meningiene de vecinătate (satelite) sînt produse prin inflamație (dar nu infectare — cel puțin într-o primă fază) datorită prezenței unui focar infecțios adiacent (otomastoidită, sinuzită, tromboflebită, abces sau tuberculom cerebral, spondilită septică). Alte reacții meningiene apar în unele infecții sistemice cu tropism meningian secundar (encefalite, rickettsioze, sifilis, unele infecții streptococice, pneumonii bacteriene), în unele procese imunologice postinfecțioase (vaccină, rujeolă), sau postvaccinal, după aplicarea de vaccinuri mai ales atenuate, dar și inactivate.

Există însă și numeroase *cauze neinfecțioase* de afectare meningiană — clinică și de laborator — care au însă o incidență mai mică: hemoragii meningiene prin ruptură vasculară sau de anevrism (unele sînt totuși virale!), tromboflebite aseptice, neoplasme cerebrale sau medulare, leucemii, limfoame și reticuloze maligne, boli de țesut conjunctiv, sarcoidoza, boala Behçet, Harada, Vogt-Koyanagi, hipersensibilizări (boala serului), boli periodice ș.a.

Diagnosticul meningitelor se pune prin metode complexe — clinice, paraclinice și de laborator (tabelul 12. II.) — care trebuie parcurse cît mai repede.

Prima etapă este aceea a *diagnosticului de boală* care *se pune clinic* prin căutarea și depistarea *sindromului meningian.* Aceasta cuprinde unele *simptome* (fotofobie, rahialgii și manifestările datorate hipertensiunii intracraniene: cefalee, vărsături, uneori bradicardie și tensiune arterială crescută, convulsii, comă), precum și extrem de importantele *semne de iritație meningiană* (redoarea cefei, semnul Kernig, Brudzinski, Lasègue, al trepiedului). Semnele meningiene lipsesc deseori

Tabelul 12.I.

Etiologia meningitelor infecțioase

Vîrsta	Virusuri		Bacterii		Fungi Foarte rar	Protozoare Excesiv de rar	Metazoare (helminți) Foarte rar
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar			
Adulți, copii mari	Entero-virusuri: Coxsackie A,B Echo *Myxovirus parotilidis*	Choriomeningita limfocitară *Herpes simplex* tip 2/1 *Poxvirus officinalis* (Vaccina) *Varicella-Zoster* Epstein-Barr Rujeolă *Myxovirus influenzae* Togavirusuri (cele mai multe arbovirusuri) Rubeolă Hepatite virale Altele	*Neisseria meningitidis* *Streptococcus pneumoniae*	*Leptospira sp.* *Haemophilus influenzae* *Streptococcus* sp. *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Mycobacterium tuberculosis* *Treponema pallidum* *Acinetobacter sp.* (Mima) Chlamidii (psittacoză etc.)	*Criptococcus neoformans* *Candida albicans* *Aspergillus sp.* Alții	*Hartmanella sp.* *Naegleria sp.* *Toxoplasma gondii*	*Trichinella spiralis* Altele
Sugari, copii mici	Idem	Idem	*Haemophilus influenzae* Bacili enterali gramnegativi *Streptococcus pneumoniae* *Neisseria meningitidis*	*Streptococcus* grupa A, B *Listeria monocytogenes* *Mycobacterium tuberculosis* *Staphylococcus aureus* *Leptospira sp.* Altele	Idem	—	—
Nou-născuți	—	Enterovirusuri Altele	*Escherichia coli* *Klebsiella-Enterobacter* Alți bacili gramnegativi enterali *Listeria monocytogenes* *Streptococcus* grupa A sau B	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Neisseria meningitidis* *Staphylococcus aureus* Altele	—	—	—

Tabelul 12.II.

Diagnosticul complex al meningitelor
(+,++,+++ → importanța manifestărilor)

MENINGITE

Investigații epidemiologice +/++	*Investigații clinice*: *Sindromul infecțios general* +/+++	*Investigații clinice*: *Sindromul meningian* +++	*Investigații paraclinice* +(++)	*Investigații de laborator*: *Evidențierea agentului etiologic* +++ — *LCR*	*Investigații de laborator*: *Evidențierea agentului etiologic* +++ — *Alte produse*	*Investigații de laborator*: *Reacția inflamatorie a LCR* ++/+++	*Investigații de laborator*: *Serologia* +/+++
cazuri similare (epidemie) contact cu: rozătoare cîini porci baie în apă stătătoare	febră + frisoane + mialgii + stare generală alterată (septică) ++ inapetență (adulți) + iritabilitate (nou-născuți) +++	*Simptome* de hipertensiune intracraniană: cefalee +++ vărsături ++ convulsii ++ comă ++ fotofobie +++ rahialgii + *Semne* de hipertensiune intracraniană: bombarea fontanelei +++ bradicardie + hipertensiune arterială + de iritație radiculară: redoarea cefii +++ semnul Kernig +++ semnele Brudzinski I și II ++ semnul Lasègue + semnul trepiedului + semnul sărutului +	Examen ORL Examenul fundului de ochi Radiografii craniene	microscopie +++ imunelectroforeză ++ culturi +++ inoculare pe: animale ++ culturi de țesuturi ++	sînge (hemoculturi) +++ elemente eruptive +++ materii fecale + biopsie hepatică (tbc.) +++ urină (tbc., virusuri) + spută (tbc.) ++	*Macroscopic* presiune transparență culoare *Microscopic* citologie *Biochimic* proteine glucoză cloruri	leptospire +++ sifilis +++ rickettsii +++ virusuri ++

la nou-născuţi şi sugari. Bombarea fontanelei atrage adesea atenţia asupra posibilei meningite, dar ea poate fi şi expresia unei hipertensiuni intracraniene benigne determinate de tetraciclină administrată pentru diverse motive. Semnele meningiene mai pot lipsi la obezi, bătrîni, în meningitele virale şi leptospirale uşoare şi în cele bacteriene închistate primitiv.

Sindromul meningian clinic poate fi mimat — *meningism sau pseudomeningită* — de mialgii, rahialgii din cadrul unor reumatisme, traumatisme sau boli febrile diverse cu curbatură, radiculite, în toate aceste cazuri L.C.R. fiind însă nemodificat.

La sindromul meningian, se adaugă de cele mai multe ori un discret *sindrom encefalitic difuz* (datorit edemului cerebral subiacent sau — mai ales — complicaţiilor ca: abcese, sufuziuni subdurale) şi *semne de focar* (paralizii, tulburări piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.). Prezenţa *paraliziilor de tip periferic* este deseori expresia unei neuroinfecţii paralitice, produsă de enterovirusuri de obicei (virusurile Coxsackie, Echo, poliomielitice), dar şi de alte virusuri (urlian, Arbo, herpetic), de nevraxite intra- sau postinfecţioase (tusea convulsivă, rujeola), de vaccinuri (antivariolic, antirabic, antipoliomielitic, antituse convulsivă) sau de cauze neinfecţioase.

Meningitele seroase virale şi cele leptospirale pot fi — chiar la adult — însoţite doar de semne minime de iritaţie meningiană sau pot fi chiar lipsite de aceasta. Doar puncţia rahidiană poate stabili diagnosticul corect de meningită benignă în unele dintre bolile febrile acute nediferenţiate.

Examenul complet al bolnavului are cea mai mare importanţă în sugerarea unor anumite etiologii, în depistarea unor boli de fond sau asociate, declanşatoare sau agravante şi a unor complicaţii. Evaluarea globală a cazului permite alegerea terapiei complexe optime, în funcţie de gravitatea şi particularităţile acestuia.

Vîrsta este un element important în orientarea diagnosticului etiologic, în funcţie de incidenţa preferenţială a diferitelor bacterii (tabelul 12.I.).

Anamneza poate depista situaţii care pledează în favoarea pneumococului (pneumonii, otite, sinuzite, meningite repetate), a stafilococului (stafilococie a feţei, furunculoză), a microorganismelor rare (bacterii, fungi) sau a etiologiei multiple (boli sau tratamente imunodeprimante, infecţii, malformaţii sau traumatisme craniene/vertebrale, explorări sau intervenţii neurochirurgicale).

Semnele neurologice sînt aproape constant însoţite de un *sindrom infecţios general:* febră, frisoane, curbatură, astenie, inapetenţă, iritabilitate, alterarea de intensitate variabilă a stării generale.

Starea generală are foarte mare importanţă în depistarea meningitelor la *nou-născuţi*, vîrstă la care semnele de iritaţie meningiană lipsesc sau sînt minime. Uneori sugarii cu meningită au o stare septicemică, iar alteori doar febră mică sau chiar hipotermie, anorexie, iritabilitate inexplicabilă. Cefaleea este sugerată de faciesul încruntat şi de mişcarea frecventă a mîinilor către cap. Vărsăturile — care pot apărea precoce sau mai tîrziu, odată cu somnolenţa, convulsiile, coma, opistotonusul — pot duce la deshidratare care împiedică caracteristica bombare precoce a fontanelei. La cea mai mică suspiciune de meningită, puncţia rahidiană este

la nou-născuţi şi sugari. Bombarea fontanelei atrage adesea atenţia asupra posibilei meningite, dar ea poate fi şi expresia unei hipertensiuni intracraniene benigne determinate de tetraciclină administrată pentru diverse motive. Semnele meningiene mai pot lipsi la obezi, bătrîni, în meningitele virale şi leptospirale uşoare şi în cele bacteriene închistate primitiv.

Sindromul meningian clinic poate fi mimat — *meningism sau pseudomeningită* — de mialgii, rahialgii din cadrul unor reumatisme, traumatisme sau boli febrile diverse cu curbatură, radiculite, în toate aceste cazuri L.C.R. fiind însă nemodificat.

La sindromul meningian, se adaugă de cele mai multe ori un discret *sindrom encefalitic difuz* (datorit edemului cerebral subiacent sau — mai ales — complicaţiilor ca: abcese, sufuziuni subdurale) şi *semne de focar* (paralizii, tulburări piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.). Prezenţa *paraliziilor de tip periferic* este deseori expresia unei neuroinfecţii paralitice, produsă de enterovirusuri de obicei (virusurile Coxsackie, Echo, poliomielitice), dar şi de alte virusuri (urlian, Arbo, herpetic), de nevraxite intra- sau postinfecţioase (tusea convulsivă, rujeola), de vaccinuri (antivariolic, antirabic, antipoliomielitic, antituse convulsivă) sau de cauze neinfecţioase.

Meningitele seroase virale şi cele leptospirale pot fi — chiar la adult — însoţite doar de semne minime de iritaţie meningiană sau pot fi chiar lipsite de acestea. Doar puncţia rahidiană poate stabili diagnosticul corect de meningită benignă în unele dintre bolile febrile acute nediferenţiate.

Examenul complet al bolnavului are cea mai mare importanţă în sugerarea unor anumite etiologii, în depistarea unor boli de fond sau asociate, declanşatoare sau agravante şi a unor complicaţii. Evaluarea globală a cazului permite alegerea terapiei complexe optime, în funcţie de gravitatea şi particularităţile acestuia.

Vîrsta este un element important în orientarea diagnosticului etiologic, în funcţie de incidenţa preferenţială a diferitelor bacterii (tabelul 12.I.).

Anamneza poate depista situaţii care pledează în favoarea pneumococului (pneumonii, otite, sinuzite, meningite repetate), a stafilococului (stafilococie a feţei, furunculoză), a microorganismelor rare (bacterii, fungi) sau a etiologiei multiple (boli sau tratamente imunodeprimante, infecţii, malformaţii sau traumatisme craniene/vertebrale, explorări sau intervenţii neurochirurgicale).

Semnele neurologice sînt aproape constant însoţite de un *sindrom infecţios general:* febră, frisoane, curbatură, astenie, inapetenţă, iritabilitate, alterarea de intensitate variabilă a stării generale.

Starea generală are foarte mare importanţă în depistarea meningitelor la *nou-născuţi*, vîrstă la care semnele de iritaţie meningiană lipsesc sau sînt minime. Uneori sugarii cu meningită au o stare septicemică, iar alteori doar febră mică sau chiar hipotermie, anorexie, iritabilitate inexplicabilă. Cefaleea este sugerată de faciesul încruntat şi de mişcarea frecventă a mîinilor către cap. Vărsăturile — care pot apărea precoce sau mai tîrziu, odată cu somnolenţa, convulsiile, coma, opistotonusul — pot duce la deshidratare care împiedică caracteristica bombare precoce a fontanelei. La cea mai mică suspiciune de meningită, puncţia rahidiană este

obligatorie, fără a aștepta instalarea sindromului meningian. La sugarii mai mari și copii, diagnosticul este mai ușor.

Șocul este mai frecvent întîlnit în meningococemie și la sugarii deshidratați, hipotermici, unde poate fi singurul element de suspiciune a unei meningite.

Prezența unei *erupții*, congestive la început, apoi cu aspect peteșial, de diferite mărimi (punctiforme sau mai mari) pe extremități și trunchi, sau purpură generalizată, cu placarde mari echimotice cu bule (*purpura fulminans*), uneori asociată cu șoc (sindromul Waterhouse-Friederichsen) evocă etiologia meningococică. Mai rar, erupțiile sînt prezente și în meningitele grave pneumococice sau stafilococice, precum și — sub forma a foarte puține pete purpurice — în gonococemie. Exanteme discrete, la care se adaugă uneori și enanteme faringiene, sînt întîlnite în unele meningite enterovirale. Asocierea *icterului* sugerează leptospiroza. Prezența *mono/poliartritelor* sugerează etiologia meningococică sau gonococică.

Această primă etapă stabilește de obicei în primul rînd interesarea meningiană, sugerînd doar uneori o anumită etiologie. Importanța sa practică este însă foarte mare, deoarece ea declanșează investigațiile obligatorii ulterioare, dintre care principala este puncția rahidiană.

A doua etapă este aceea a *diagnosticului etiologic prezumtiv*, realizat prin puncția rahidiană și prima parte a examenului complex al L.C.R. (tabelul 12.III.). Aceste elemente pot să orienteze diagnosticul spre una din cele 3 grupe etiologice principale care necesită atitudini terapeutice total diferite: *meningitele purulente bacteriene* care au o evoluție acută sau supraacută și necesită o terapie etiologică de urgență, *meningitele seroase*, de cele mai multe ori benigne, și *meningita tuberculoasă* cu evoluție progresiv agravantă. *Meningitele amibiene* pot constitui o a 4-a categorie care este foarte rar întîlnită, dar cu evoluție foarte rapidă și gravă.

Sindromul de meningită seroasă, denumire mai corectă decît altele, echivalente în mare măsură, dar nu identice total (meningită limfocitară benignă, aseptică, cu lichid clar), nu constituie de obicei decît un diagnostic de etapă, orientativ, care trebuie completat apoi cu precizarea etiopatogeniei. El constă în asocierea manifestărilor: febră, sindrom meningian puțin pronunțat, L.C.R. clar sau foarte ușor opalescent, cu cîteva zeci sau sute de celule nucleate/mmc și constante biochimice puțin alterate (tabelul 12.III.). Evoluția este de cele mai multe ori benignă. Meningitele seroase necesită doar o terapie simptomatică și uneori antiinflamatorie nespecifică. Etiologia lor este în cca 95% dintre cazuri virală sau leptospirală, dar diferite alte etiologii infecțioase și neinfecțioase pot produce aspecte clinice asemănătoare (tabelul 12.IV.). Diagnosticul etiologic prezumtiv poate fi făcut într-o parte din cazuri pe baza unor criterii epidemiologice și clinice (tabelul 12.V.), dar el poate fi precizat doar prin examene complexe paraclinice și de laborator care pot orienta optim terapia în meningitele seroase cu prognostic sever (meningitele tuberculoase, sifilitice, fungice, de vecinătate a unor procese infecțioase sau proliferative intracraniene etc.).

Hemoragia subarahnoidiană (ruptură de vas sau de anevrism, menin-

Tabelul 12.III.

Diagnosticul diferențial al meningitelor infecțioase

Manifestări	Tipul meningitei			
	Bacteriană purulentă	Seroasă, aseptică (virală, leptospirală)	Tuberculoasă, micotică	Amibiană
Clinice Debut	brusc	insidios (brusc)	insidios	brusc
Stare generală	mult și rapid alterată	puțin (mult) alterată	progresiv alterată	rapid și mult alterată
Febră	mare	moderată (mare)	progresivă	mare
Sindrom meningian	foarte accentuat (adulți)/ absent (nou-născuți, sugari)	puțin accentuat/ absent	progresiv accentuat	foarte accentuat
Sindrom encefalitic	moderat (accentuat uneori)	foarte discret/ absent	progresiv	intens
Paralizii	rareori	nu	frecvent: nervi cranieni, vezicale	nu
LCR Aspect	rapid purulent	clar (opalescent)	clar (opalescent)	purulent-hemoragic, brun
Reacția: Pandy (normal: negativă)	+++	+/++	+++	+++
Văl (normal: absent)	nu, coagul gros uneori	nu	văl fin deseori	nu, uneori coagul
Celule nucleate — Număr (normal: 1—3/ mm^3)	> 1 000. Uneori doar zeci/sute, dar cu o cantitate imensă de pneumococi/meningococi care tulbură L.C.R.	sute (uneori 1 000—2 000 !)	sute	mii
Celule nucleate — Tip	polinucleare peste 98%	mononucleare polimorfe peste 95%; în prima zi — posibil — polinucleare 60—70%	limfocite 90—95%, polinucleare 5—10%	polinucleare, hematii
Microorganisme — Frotiuri	bacterii prezente (absente)	absente	*Mycobacterium tuberculosis* prezent (absent), fungi	preparat umed, frotiuri colorate Giemsa
Microorganisme — Culturi	rapid pozitive (uneori negative)	negative, pe mediile uzuale; foarte lent pozitive (negative), în condiții speciale	lent pozitive (negative), pe medii speciale	posibil pozitive, pe medii artificiale, culturi de țesuturi

(Continuare) *Tabelul 12.III.*

Manifestări	Tipul meningitei			
	Bacteriană purulentă	Seroasă, aseptică (virală, leptospirală)	Tuberculoasă, micotică	Amibiană
Proteine (normal: 15—45 mg/100 ml)	>40 mg (100—500)	în 80% din cazuri, normale/ușor crescute; în 20% din cazuri, > 100 mg	>100 (500) mg	>100 mg
Glucoză (normal: 45—60 mg/100 ml, egală cu circa 50% din glicemia concomitentă)	<40 mg (mai mică decît 50% din glicemia concomitentă)	în 85% din cazuri, normală; în 15% din cazuri, ușor crescută	<40 mg (mai mică decît 50% din glicemia concomitentă)	<40 mg
Cloruri (normal: 700—740 mg/100 ml)	<700 mg	normale	<700 mg	?
Alte produse patologice Sînge	hemoculturi	cultivarea leptospirelor, virusurilor (excepțional), serologie pentru leptospire, virusuri	—	uneori amibe (excepțional)
Materii fecale	—	coproculturi pentru enterovirusuri	—	—
Urină	—	culturi pentru leptospire (rar), evidențiere de virusuri (excepțional)	—	—
Spută	—	—	Evidențiere de *Mycobacterium tuberculosis*, fungi	—
Biopsie hepatică	—	—	granuloame tuberculoase, fungice	uneori amibe (excepțional)

gite hemoragice) se traduce prin aspectul hemoragic omogen al L.C.R. care este incoagulabil. Uneori aspectul este doar *xantocrom:* hemoragiile mici, mai vechi, tromboflebitele cerebrale, meningitele tuberculoase. *Hemoragiile accidentale puncționale* sînt de obicei mici (lichidul se clarifică după scurgerea unei mici cantități). Rareori ele sînt mai mari, situație în care sîngele coagulează în 25—30 de minute în L.C.R. recoltat.

Diagnosticul etiologic prezumtiv de etapă, completat prin examenul de laborator al L.C.R., are o foarte mare importanță practică deoarece el decide atitudinea terapeutică imediată în toate cazurile în care bacterioscopia

Tabelul 12.IV.

Etiologia meningitelor seroase (incidența relativă)

Infecțioase					Postvaccinale, postinfecțioase, parainfecțioase	Neinfecțioase
Virusuri	Bacterii	Fungi	Protozoare	Helminți		
Enterovirusuri: Echo +++ Coxsackie +++ Poliomielită ± *Mixovirusuri:* *Myxovirus parotitidis* ++ Virusul rujeolos ± *Myxovirus influenzae* ± *Herpesvirusuri:* *Herpesvirus simplex* + (++) *Varicella-Zoster* ± Epstein-Barr ± Citomegalic ± *Arenavirusuri* (Tacaribe — LCM): Virusul choriomeningitei limfocitare + *Togavirusuri:* Arbo (alfavirusuri, flavivirusuri) ± Rubeola ± Altele: Hepatitele virale ±	*Leptospira sp.* ++ *Treponema pallidum* ± *Mycobacterium tuberculosis* + *Haemophilus influenzae* și alte bacterii (la începutul bolii, sau după tratament incomplet cu antibiotice)+(++) Clamidii (psitacoza, boala ghearelor de pisică) ± Rickettsii ±	*Cryptococcus neoformans* ± *Candida albicans* ± *Histoplasma capsulatum* ± Alții ±	*Hartmanella* sp. ± *Naegleria* sp. ± *Toxoplasma gondii* ±	*Trichinella spiralis* ± Alții ±	*Postvaccinale:* variolă + rabie + pertussis ± gripă ± *Postinfecțioase* rujeolă ± rubeolă ± varicelă ± variolă ± *Supurații de vecinătate* (craniene, spinale) +(++)	Alergice: boala serului ± antibiotice ± alte droguri ± Tumori cerebrale ++ Tromboflebite cerebrale + (++) Leucemii ± Intoxicații exogene (plumb etc.) ± Chimice (injecții intrarahidiene): aer + substanțe de contrast + alte droguri + Traumatice: operații neurochirurgicale + valve pentru hidrocefalie ±

Tabelul 12.V.

Elemente epidemiologice și clinice de diagnostic diferențial etiologic al meningitelor seroase infecțioase și neinfecțioase

Criterii orientative	Boală/etiologie sugerată
Epidemiologice	
Incidența sezonală	
vară-toamnă	enterovirusuri, leptospire, arbovirusuri, meningită amibiană *(Hartmanella, Naegleria)*
toamnă-iarnă-primăvară	oreion, mononucleoză infecțioasă, coriomeningită limfocitară
Proveniența din focare (oreion, boli febrile, atipice, tuberculoză, trichinoză)	oreion, enterovirusuri, tuberculoză, trichinoză
Contact cu animale	leptospiroză, coriomeningită limfocitară, toxoplasmoză
Baie în ape naturale	leptospiroze, meningite amibiene
Clinice	
Imunodeprimare (boli severe de fond, iatrogenă)	meningite micotice, listerioză
Curbatura accentuată, mialgii, lombalgii	leptospiroză, trichinoză, Coxsackie, poliomielită
Exanteme	Echo, meningită herpetică, mononucleoză infecțioasă, rickettsioze, leptospiroze, Coxsackie, boli eruptive majore
Congestie conjunctivală	leptospiroză, trichinoză, rickettsioze
Enanteme	mononucleoză infecțioasă, Coxsackie, Echo
Icter	mononucleoză infecțioasă, leptospiroză, hepatite virale acute
Adenopatii	mononucleoză infecțioasă, Echo
Splenomegalie	mononucleoză infecțioasă
Infecție respiratorie recentă	coriomeningită limfocitară
Infiltrate pulmonare	leptospiroză, psitacoză, coriomeningită limfocitară, tuberculoză, micoză, mononucleoză infecțioasă
Avort septic, septicemii	tromboflebite intracraniene
Determinări pe glandele salivare, testicule, pancreas, ovare, tiroidă	oreion
Recurența meningitei	meningită recurențială Mollaret
Paralizii: de nervi cranieni	meningită tuberculoasă, meningoencefalite virale
vezicală	meningită tuberculoasă
de tip neuron motor periferic	enterovirusuri
Sindrom encefalitic difuz / cu semne de focar	meningoencefalite primare (arbovirusuri, herpes etc.), tumori, tromboflebite cerebrale
Focare supurative de vecinătate (otomastoidiene, abces cerebral, spondilite supurate etc.).	meningite/reacții meningiene de vecinătate

nu permite evidențierea rapidă a unor bacterii.

A 3-a etapă este aceea a *precizării etiologiei meningitelor* prin completarea *examenului complex de laborator al L.C.R.*

Etiologia meningitelor bacteriene poate fi de obicei foarte rapid stabilită prin evidențierea agentului respectiv de frotiurile din sediment. În alte cazuri, precizarea se face după 18—24 de ore prin pozitivarea culturilor.

Meningitele tuberculoase și fungice pot fi uneori diagnosticate etiologic imediat prin examenul microscopic al L.C.R., dar de multe ori numai tardiv, prin culturi. Diagnosticul etiologic al meningitelor virale se poate face în cca 75% din cazuri, dar mult mai greu, prin metode virusologice și serologice complexe. Interesul lor practic este redus, deoarece nu există o terapie etiologică, iar evoluția este de cele mai multe ori spontan benignă.

Examenul complex de laborator al L.C.R. este capital în precizarea etiologiei. Clinicianul trebuie să cunoască unele detalii tehnice de laborator absolut necesare pentru creșterea calității diagnosticului (fig. 12.1. și 12.2.).

Puncția rahidiană se face fără nici o întîrziere în orice suspiciune de meningită, la nou-născuți și sugari chiar în cazul unor elemente foarte reduse de suspiciune. Singura contraindicație a puncției o constituie procesele înlocuitoare de spațiu subtentorial care pot prilejui accidente grave prin angajarea bulbului în gaura occipitală. Anamneza, examenul neurologic atent și examenul fundului de ochi elimină de cele mai multe ori acest risc. În cazul în care puncția s-a făcut totuși, se aplică imediat un tratament depletiv (furosemid intravenos 160—240 mg, glicerină 60 ml *per os* repetat de 3 ori pe zi, manitol 20% 250 ml intravenos etc.) și se trimite urgent bolnavul într-un serviciu de neurochirurgie.

Tehnica puncției lombare/suboccipitale, sau — în cazuri speciale, ventriculare, include obligatoriu toate precauțiile de asepsie. Ea se practică preferabil la bolnavul așezat în decubit lateral.

L.C.R. este examinat macroscopic chiar în cursul puncției și imediat se fac *culturi directe* pe mai multe medii, cel puțin pe geloză-sînge proaspăt preparată sau și șocolatată (prin încălzire la 80°C 10 minute). Transportul la laborator al mediilor inoculate trebuie făcut rapid, și la temperatura de 37°C, dată fiind sensibilitatea mare la variații de temperatură a unor bacterii ca *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.

La examinarea culturilor din L.C.R. pe medii uzuale se vor lua în considerare și eventualii bacili grampozitivi difteromorfi care par a fi de contaminare exogenă, ei putînd fi în realitate listerii, situație care necesită o terapie energică condusă după antibiogramă.

În alte două flacoane curate și sterile se recoltează separat L.C.R. pentru investigații în direcția etiologiei tuberculoase, fungice, virale etc. și pentru examene citologice și biochimice.

La laborator, se procedează urgent la *numărătoarea celulelor nucleate în L.C.R* cu adaos 1/20 (1 picătură la 1 ml) de acid acetic glacial pentru lizarea eventualelor hematii. Dacă lichidul este hemoragic, se face o numărătoare separată a hematiilor (în L.C.R. fără acid acetic) și a leucocitelor (în L.C.R. cu acid acetic), apoi se compară proporția acestora cu aceea a celulelor corespunzătoare din sîngele periferic, pentru a diferenția leucocitele inflamatorii de cele ajunse în L.C.R. odată cu sîngele pătruns.

Se trece apoi imediat la *examinarea sedimentului* bine centrifugat (2 500 rpm, 15—30 de minute), deoarece bacteriile pot fi puține, iar unele *(H. influenzae)* sedimentează greu. Sedimentul *colorat citologic* servește la stabilirea tipului reacției celulare, iar cel *colorat bacteriologic* (pe lame de sticlă noi, și îndelung examinat!) la căutarea bacteriilor, fungilor, proto-

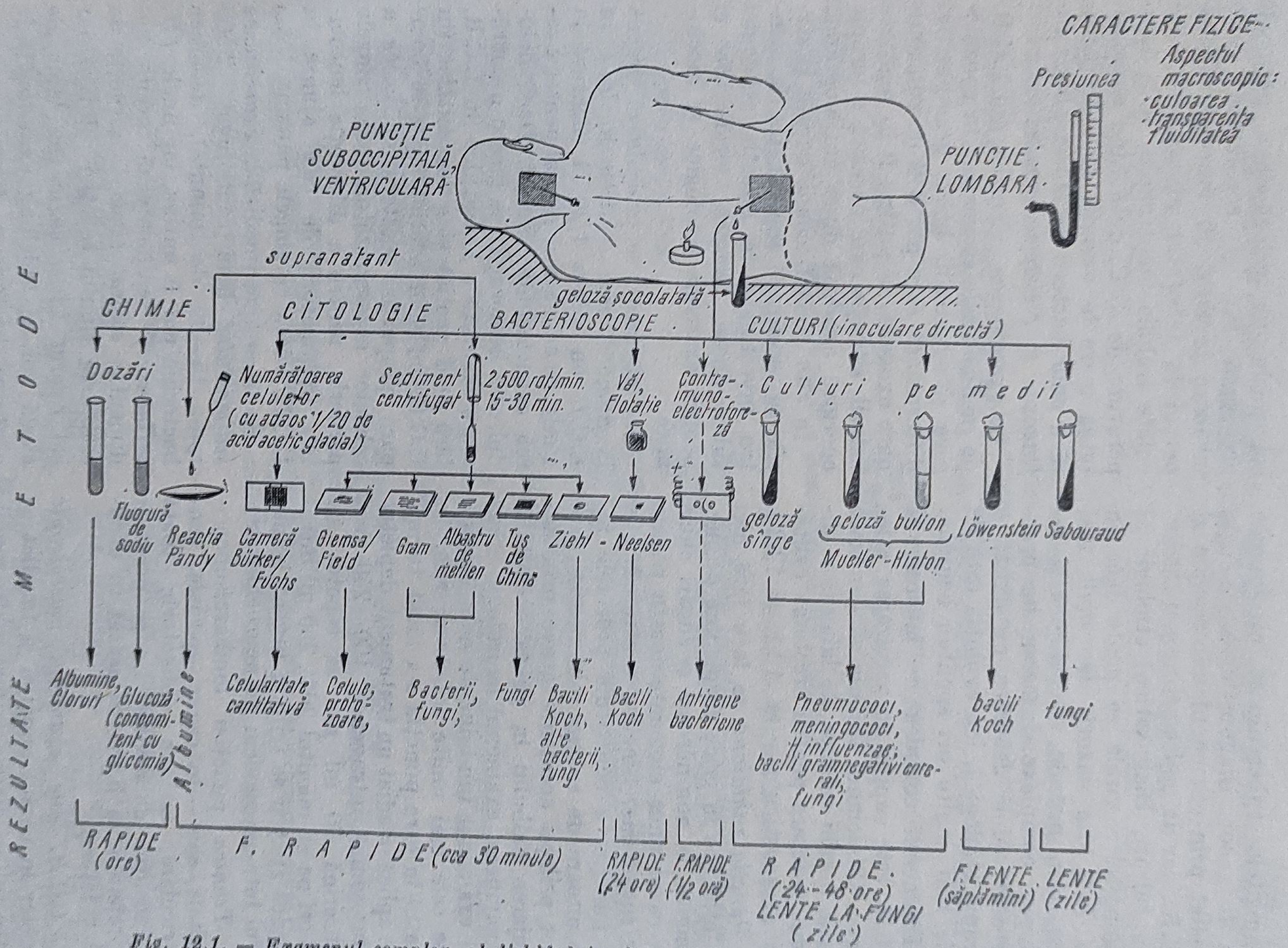


Fig. 12.1. — **Examenul complex al lichidului cefalorahidian în meningite. Investigații obligatorii.**

zoarelor. Foarte utilă pare a fi căutarea antigenelor bacteriene în L.C.R. prin *contraimunoelectroforeză* cu seruri specifice, metodă care furnizează rezultate în cca 1/2 oră.

Pentru *examene virusologice*, L.C.R. poate fi păstrat 24 de ore în refrigerator la —12°C, şi îndelungat la —70°C, fiind apoi trimis la laboratorul de specialitate. Se trimit de asemenea

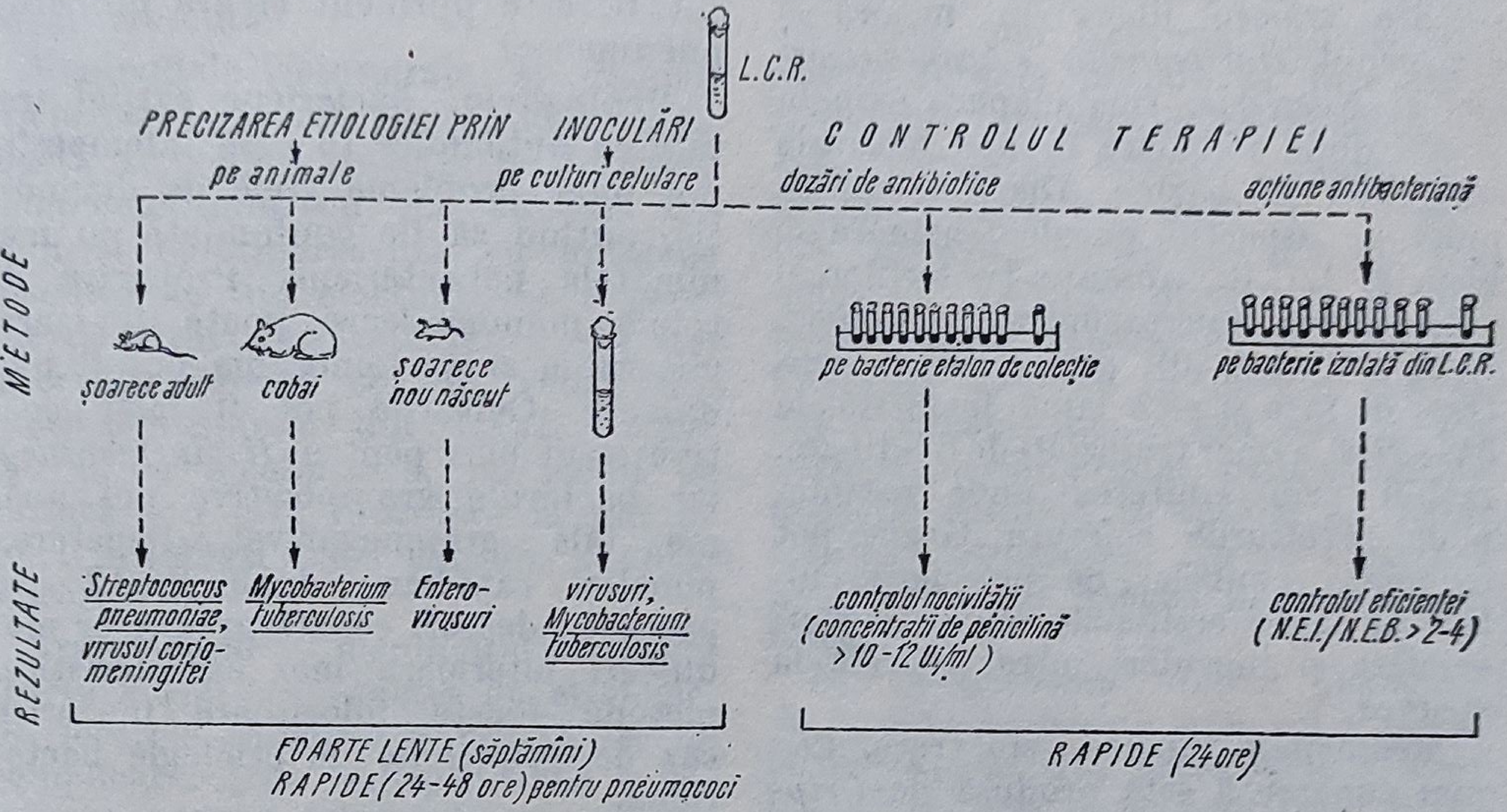


Fig. 12.2. — Examenul complex al lichidului cefalorahidian în meningite. Investigații facultative.

Tot extemporaneu se efectuează *reacția Pandy*, orientativă în aprecierea proteinorahiei.

În caz de suspiciune a etiologiei tuberculoase, se recoltează L.C.R. şi în alte 2 flacoane sterile, pentru cercetarea *M. tuberculosis* în văl şi prin metode de concentrare. În suspiciunea de infecție fungică, se face din sediment şi un preparat umed cu tuş de China.

Supranatantul este folosit pentru *dozări chimice*, investigații care nu sînt foarte urgente. Glicorahia, făcută în paralel cu dozarea glucozei în sînge, trebuie lucrată imediat sau pe L.C.R. conservat pe fluorură de potasiu, pentru împiedicarea glicolizei.

3 probe succesive de fecale şi 2 de sînge (la 10—14 zile interval).

În meningitele purulente se vor face întotdeauna *hemoculturi* care sînt frecvent pozitive în meningitele cu *H. influenzae*, pneumococi, meningococi, bacili gramnegativi. Se va încerca şi evidențierea bacteriilor în eventualele elemente eruptive. În suspiciunea de meningită tuberculoasă se vor face radiografii pulmonare, examen genital, examenul fundului de ochi (pentru depistarea rarilor, dar foarte sugestivilor tuberculi coroidieni) şi se va căuta *M. tuberculosis* în spută, lichidul de spălătură gastrică sau bronşică, urină, sînge menstrual şi în biopsia hepatică (poate evidenția şi foliculi tuberculoşi caracteristici).

Cîteva meningite au unele particularități ale diagnosticului.

Meningoencefalitele amibiene primare sînt boli rare (mai curînd, cu incidența puțin cunoscută), dar aproape totdeauna mortale, produse de amibe — care trăiesc libere în natură — din genul *Hartmanella (Acanthamoeba)* și *Naegleria*. Boala apare cam la 7 zile după îmbăiere în ape naturale sau chiar în bazine. Diagnosticul se pune pe aspectul purulent-hemoragic brun al L.C.R., absența bacteriilor și evidențierea microscopică (cu obiectivul $\times 10$ și $\times 40$), preferabil în contrast de fază și pe o lamă încălzită la 34—37°C, a unor trofozoiți de 6—10 µm, mobili prin emiterea unor pseudopode. Frotiurile colorate Gram pot evidenția amibele. Se pot face culturi pe medii artificiale sau pe culturi celulare și inoculări intracerebrale la șoarece.

Meningitele fungice sînt rare. Cea mai cunoscută este produsă de *Criptococcus neoformans* și apare mai ales la bolnavi cu boli limfoproliferative, sarcoidoză, diabet zaharat, dar și la persoane sănătoase anterior. Sindromul meningian este însoțit des de manifestări neurologice de focar, datorită determinărilor cerebrale concomitente, și evoluează subacut, uneori cu remisiuni. Diagnosticul etiologic este precizat prin găsirea în L.C.R. — cu aspect de meningită seroasă — a fungilor caracteristici, înconjurați de o capsulă groasă, evidențiabili prin examenul sedimentului umed cu tuș de China, sau prin cultivare pe mediul Sabouraud pe care coloniile apar după 1—2 săptămîni. La 1/4—1/3 dintre cazuri fungii pot fi izolați și din urină și sînge.

Meningitele purulente recidivante sînt de obicei pneumococice și apar la persoanele cu fistule traumatice care permit L.C.R. să se scurgă prin nas sau ureche, la persoanele cu defecte congenitale craniocerebrale sau la cele cu infecții cronice sinuzale sau craniene. Boala începe brusc, bolnavul intrînd deseori rapid în comă, iar L.C.R. este purulent și are numeroși pneumococi.

Meningitele bacteriene parțial tratate cu antibiotice în mod intempestiv pot pune probleme grele de diagnostic, putînd să fie confundate cu meningitele nebacteriene. Proporția de celule mononucleare poate fi mare, glicorahia și proteinorahia pot fi modificate. Culturile pot fi fals negative (mai ales pentru *H. influenzae)*, iar bacteriile grampozitive pot apărea fals gramnegative. Repetarea puncției rahidiene după 8—12 ore permite adeseori constatarea unor modificări ulterioare mai caracteristice, metodă foarte folositoare în orice caz de suspiciune de etiologie bacteriană.

Meningitele virale se investighează virusologic doar în scop științific. Virusurile pot fi izolate din materii fecale, L.C.R., țesut nervos. Se asociază întotdeauna examenul serologic — cu virusul izolat și/sau cu diverse virusuri de colecție — în cel puțin 2 probe de sînge recoltate la 10—14 zile interval. Semnificative sînt creșterile de titruri de cel puțin 4 ori.

Meningita multirecurențială Mollaret, produsă de un virus neclasificat, se caracterizează prin mai multe episoade de meningită benignă cu lichid opalescent sau tulbure. Celulele nucleate din L.C.R. — de obicei mai puține de 1 000/mmc, dar uneori cîteva mii — sînt în primele 12—24 de ore, în părți aproximativ egale, celule endoteliale mari și leucocite (polinucleare și limfocite). După 24 de

ore, celulele endoteliale dispar. Numărul total al celulelor nucleate se reduce la 1/2—1/3, ele fiind reprezentate de numeroase limfocite şi puţine polinucleare intacte. Glicorahia este normală, iar proteinorahia este doar puţin crescută.

Meningitele leptospirale se diagnostichează etiologic mai ales prin reacţii serologice (reacţia de fixare a complementului cu un antigen comun şi aglutinarea-liză cu antigene specifice de tip) efectuate pe o pereche de seruri recoltate la 10—14 zile interval. Rareori se pot vedea sau izola leptospirele din L.C.R., sînge sau urină alcalinizată, pe medii de cultură sau prin inoculare la pui de cobai înţărcaţi (vezi subcap. „Leptospirozele").

Tratamentul meningitelor este foarte variat, în funcţie de etiologie, de focarele infecţioase iniţiale şi de complicaţii. Este indispensabilă o colaborare strînsă între infecţionist, microbiolog, pediatru, neurolog, otorinolaringolog şi — uneori — neurochirurg.

12.1.1. TERAPIA ETIOLOGICĂ A MENINGITELOR BACTERIENE

Meningitele bacteriene purulente sau tuberculoase sînt o *urgenţă terapeutică*. Antibioticoterapia corectă este hotărîtoare, dar terapia nespecifică şi a complicaţiilor deţine şi ea un rol foarte important.

Cîteva *principii generale de terapie antibacteriană* trebuie bine cunoscute.

a) *Alegerea antibioticelor* se face în funcţie de etiologia precis determinată sau prezumtivă (în funcţie de vîrstă, poarta de intrare, aspect clinic etc.), atunci cînd examinarea extemporanee a L.C.R. este neconcludentă. 10—25% din meningitele bacteriene rămîn pînă la sfîrşit de etiologie nedeterminată. În cazurile de etiologie necunoscută, tratamentul nu poate fi îndreptat împotriva tuturor etiologiilor posibile, ci va fi dirijat spre cele mai frecvent întîlnite statistic. Terapia iniţială se face după indicaţiile furnizate de sedimentul din L.C.R. colorat Gram. Terapia definitivă se face în funcţie de rezultatul culturilor şi antibiogramelor (tabelul 12. VI.). Se preferă în general monoterapia. Asocierile de antibiotice sînt indicate în meningitele cu agent necunoscut — mai ales la sugari — şi în cele produse de bacili gram-negativi enterali, în special de *Pseudomonas aeruginosa*. Nu se amestecă antibioticele în acelaşi flacon sau seringă.

b) *Antagonismul* dintre peniciline pe de o parte şi cloramfenicol şi tetracicline pe de altă parte trebuie avut în vedere, deşi el nu constituie întotdeauna o contraindicaţie absolută a acestor asocieri.

c) *Difuziunea în L.C.R. a medicamentelor antibacteriene* administrate pe cale generală este un alt criteriu important de selecţionare a terapiei (tabelul 12. VII. şi 12. VIII.).

Datele indicate în tabele sînt doar orientative, ele variind mult în funcţie de concentraţia serică şi durata acesteia, precum şi de transportul activ şi pasiv al antibioticelor în sensul sînge — L.C.R. şi invers, foarte diferit în funcţie de gradul inflamaţiei meningiene care influenţează foarte mult permeabilitatea barierei hematoencefalice. Toxicitatea generală foarte redusă a penicilinelor permite realizarea unor concentraţii serice extrem de mari, cu atingerea şi în L.C.R. a unor concentraţii satisfăcătoare. Antibioticele slab difuzi-

Tabelul 12.VI.

Scheme orientative de antibioticoterapie sistemică a meningitelor, la bolnavi cu funcție renală normală

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică				
				Doză/24 ore		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durata (zile)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sînge		Adulți (U.I.—mg-g)	Copii (U.I.—mg/kilocorp)			
1.	Diplococi gramnegativi dispuși în „boabe de cafea“ Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	*Neisseria meningitidis* *Neisseria gonorrhoeae* *Streptococcus* grupa A, B	Penicilină G sau	6—8 mega U.I.	200 000—300 000 U.I., 100 000—200 000 U.I. la nou-născuți, sugari	i.v. de 2—3 ori, apoi i.m., sau perfuzie i.v. de 3—4 ore în soluții izotone	6 12	7—10
			Ampicilină preferabil asociate cu	4—6 g	150—300 mg	idem	idem	
			Penicilină V sau	2—3 mega U.I.	50 000 U.I.	p.o.	6	
			Probenecid	2(4) g	10 mg	p.o.	6	
2.	Diplococi grampozitivi dispuși cap la cap, încapsulați	*Streptococcus pneumoniae*	Penicilină G sau	12—20 mega U.I.	400 000—500 000 U.I., 1 000 000 U.I. la nou-născuți, sugari	prima injecție i.v., urmată de perfuzie continuă 1—2 zile apoi i.v./i.m.	0 3—4	10—15 (20)
			Ampicilină preferabil asociate cu	10—12 (20) g	300—400 mg, 100—300 mg la nou-născuți pînă la 2 săptămîni	idem, proaspăt preparată în soluție clorurosodică neutră	idem	
			Penicilină V sau cu	Ca	la	Nr.	1.	
			Probenecid	Ca	la	Nr.	1.	

3.	Bacili gramnegativi	*Haemophilus influenzae* tip b	Ampicilină sau/urmată de	Ca	la	Nr.	2.	10—15
			Cloramfenicol asociate eventual cu	4—6 (10!) g	75—100 mg, 25—50 mg la nou-născuți și sugari	p.o. (i.m./i.v. în glucoză 5%, în come)	6	
			Streptomicină sau	2 g (4—5 zile), apoi 1 g	20—40 mg	i.m.	8 (12)	
			Kanamicină	15 mg/kilocorp	15 (30 cîteva zile) mg, 10—15 mg la nou-născuți, sugari	i.m., i.v. în perfuzie în soluții izotone	8 (12)	
4.	Bacili gramnegativi	Bacterii enterale: *E. coli* *Salmonella* sp. *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	2.	10—15 (20)
			Cloramfenicol asociate eventual cu	Ca	la	Nr.	3.	
			Streptomicină sau	Ca	la	Nr.	3.	
			Kanamicină sau	Ca	la	Nr.	3.	
			Gentamicină sau	5 mg/kg	3—6 mg	i.v. lent (perfuzii în soluții izotone), i.m.	8 (12)	
			Tobramicină sau	4—5 mg/kg	3—5 mg	i.v./i.m.	8 (12)	
			Cotrimoxazol	3 g (2 zile), apoi 2 g	20—50 mg	p.o.	8 (12)	

(Continuare) *Tabelul 12.VI.*

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durata (zile)
	Sdiment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., singe		Doză/24 ore				
				Adulți (U.I.—mg—g)	Copii (U.I.—mg/kilocorp)			
5.	Bacili gramnegativi	*Pseudomonas aeruginosa*	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	21—42
			Tobramicină asociate cu	Ca	la	Nr.	4.	
			Carbenicilină asociată cu	20 (15)—30 (40) g	300—800 mg	perfuzie i.v. continuă sau discontinuă de 3—4 ore, proaspăt preparate în soluții neutre	0 8—12	
			Probenecid eventual asociată și cu	Ca	la	Nr.	1.	
			Colistină	6 000 000—9 000 000 U. (200—300 mg)	500 000—1 000 000 U./24 ore, 250 000—500 000 U./24 ore la nou-născuți, sugari	perfuzie i.v. de 3—4 ore în glucoză 5%	6—8 (12)	
6.	Bacili gramnegativi	*Proteus* sp.	Carbenicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	5.	21—30
			Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
			Tobramicină	Ca	la	Nr.	4.	

7.	Necunoscut	Negative, sau pînă la izolarea agentului (terapia inițială)						
		Adulți și copii	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	2.	10—15 (20)
			Penicilină G preferabil asociate cu Penicilină V / Probenecid	Ca	la	Nr.	2.	
				Ca	la	Nr.	1.	
		Nou-născuți și sugari mai mici de 2—3 luni	Ampicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	3.	15—20
			Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
			Tobramicină	Ca	la	Nr.	4.	
8.	Coci grampozitivi izolați sau dispuși în mici grămezi	*Staphylococcus sp.*	Oxacilină sau	6—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari	Prima injecție i.v., apoi perfuzie discontinuă/continuă în soluții izotone 3—8 zile, apoi i.m.	4—6	20—30
			Cloxacilină sau, în lipsă,	6—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari	idem	4—6	
			Meticilină preferabil asociate cu	8—12 g	150—200 mg, 70—150 mg la nou-născuți, sugari	idem proaspăt preparate în soluție cloruro-sodică neutră	4—6	
			Penicilină V sau	Ca	la	Nr.	1.	
			Probenecid eventual și cu	Ca	la	Nr.	1.	
			Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
			Kanamicină	Ca	la	Nr.	3.	

(Continuare) *Tabelul 12.VI.*

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durata (zile)
				Doză/24 ore				
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sînge		Adulți (U.I. – mg – g)	Copii (U.I. – mg/kilocorp)			
9.	Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	*Streptococcus faecalis*	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	2.	10—15
			Penicilină G asociate cu	Ca	la	Nr.	2.	
			Streptomicină sau	Ca	la	Nr.	3.	
			Kanamicină	Ca	la	Nr.	3.	
10.	Bacili grampozitivi	*Listeria monocytogenes*	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	1.	15 (20)
			Penicilină G sau	Ca	la	Nr.	1.	
			Cloramfenicol	Ca	la	Nr.	3.	
11.	Bacili gramnegativi	*Acinetobacter (Moraxella, Mima polymorpha)*	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.	3.	15—20
			Rolitetraciclină *(Solvocilin)* asociată cu	750 (1 500!) mg	10—15 mg	i.v.	8—12	
			Kanamicină	Ca	la	Nr.	3.	
12.	Coci și bacili grampozitivi și gramnegativi	Floră mixtă	Ampicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	2.	20—30
			Gentamicină	Ca	la	Nr.	3.	
13.	Nu se văd bacterii	*Leptospira* sp. (medii speciale)	Penicilină G sau	Ca	la	Nr.	1.	7—10
			Ampicilină	Ca	la	Nr.	1.	

14.	Bacili acido-alcoolo-rezistenți (colorație Ziehl-Neelsen)	*Mycobacterium tuberculosis* (vezi și 25.3.1. Tuberculoza pulmonară)	Izoniazidă asociată cu	5 mg/kilocorp	5 (10) mg	p.o. (i.m.) doză unică dimineața	24	12—18 luni
			Rifampicină și cu	8—10 mg/kilocorp	10—15 mg	p.o. doză unică dimineața		
			Etambutol	25 (60 zile), apoi 15 mg/kilocorp	15—25 mg	p.o. doză unică dimineața		
15.	Levuri rotunde cu capsulă foarte groasă (preparat umed cu tuș de China)	*Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*). Pe mediul Sabouraud în 1—2 săptămîni (vezi și 25.3.2. Micozele pulmonare)	Amfotericină B (*Fungizone*) sau/și	1—5 mg, crescînd progresiv pînă la 70 (100) mg, realizînd un total de 1,5—3 g	0,25 mg, crescînd progresiv pînă la 1 (1,5) mg	zilnic o perfuzie i.v. de 4—6 ore în 250—500 ml glucoză 5%, iar după ameliorare, intermitent la 2—4 zile	24, apoi 48—96	săptămîni, luni
			5-fluorocitozină (*Ancotil*)	200 (300) mg/kilocorp	200 (300) mg	p.o.	6	
16.	Amibe (colorație Giemsa)	*Hartmannella* (*Acanthamoeba*) *Naegleria*	Amfotericină B asociată eventual cu	Ca	la	Nr.	*15.*	10—20
			Clotrimazol (*Canesten*) poate și cu	60 mg/kilocorp	60 mg	p.o.	8	
			Sulfadiazină	6—8 g	100—200 mg	p.o., prima doză de atac cu 50% din doza/24 ore	6	

Tabelul 12.VII.

Scheme orientative de antibioticoterapie intrarahidiană în meningite

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații (la antibioticoterapia sistemică și intrarahidiană)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sînge		Adulți	Copii	Durata (zile)	
1.	Diplococi gramnegativi dispuși în „boabe de cafea“ Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	*Neisseria meningitidis* *Neisseria gonorrhoeae* *Streptococcus* grupa A, B	Penicilină G	5 000—10 000 U.I.	1 000—2 000 U.I.	2—3	Se preferă penicilina G. Nu este necesar i.r. decît excepțional.
2.	Diplococi grampozitivi dispuși cap la cap, încapsulați	*Streptococcus pneumoniae*	Penicilină G sau	5 000—15 000 U.I.	1 000—2 500 U.I.	3—4 (5)	Antibiograma utilă (excepțional tulpini rezistente la penicilină G). Se preferă penicilină G. I. rahidian doar în cazurile foarte grave. Recidivele se pot preveni administrînd cloramfenicol 50 mg/kilocorp/24 ore, pînă la un total de circa 4 săptămîni după scăderea celulelor sub 40—50/mm³. Concentrațiile de penicilină în L.C.R. > 10—12 U.I./ml sînt periculoase (dozarea penicilinei G în L.C.R.) Ampicilina per os nu este suficientă.
			Ampicilină	10—40 mg	3—5 mg		
3.	Bacili gramnegativi	*Haemophilus influenzae* grup b	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4	Antibiograma este necesară (unele tulpini sînt rezistente la ampicilină). I. rahidian necesar uneori. Profilaxia recidivelor ca la nr. 2.
			Streptomicină sau	50—100 mg	8—10 mg		
			Kanamicină	5—10 mg	2—5 mg		

4.	Bacili gramnegativi	Bacterii enterale: *E. coli* *Salmonella* sp. *Klebsiella-Enterobacter* *Serratia*	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4 (5)	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian deseori necesar. Este foarte necesar controlul L.C.R.: — culturi repetate — acțiune bactericidă/bacteriostatică Gentamicina pentru injectat i.r. va fi preferabil un preparat liofilizat.
			Streptomicină sau	Ca la Nr.	3.		
			Kanamicină sau	Ca la Nr.	3.		
			Gentamicină sau	3—5 mg	2—3 mg, 1 mg la sugari		
			Tobramicină	4—10 mg	3—5 mg, 1 mg la sugari		
5.	Bacili gramnegativi	*Pseudomonas aeruginosa*	Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.	3—4 (5) (pînă la cîteva culturi din L.C.R. negative)	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian obligator Indispensabil controlul L.C.R. ca la Bacterii enterale (nr. 4.) Indispensabilă monitorizarea funcției renale.
			Tobramicină sau	Ca la Nr.	4.		
			Colistină sau	20 000—100 000 U. (progresiv)	5 000—15 000 U. (progresiv)		
			Polimixină B	10 000—50 000 U. (1—5 mg)	5 000—15 000 U. (0,5—1,5 mg)		
6.	Bacili gramnegativi	*Proteus* sp.	Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.	4—5	Antibiograma este indispensabilă. Proteii indolnegativi sînt sensibili uneori la ampicilină sau cefaloridină. I. rahidian obligator.
			Tobramicină	Ca la Nr.	4.		

(continuare) *Tabelul 12.VII.*

Nr.	Agent etiologic: Sediment L.C.R. colorat Gram	Agent etiologic: Culturi din L.C.R., sînge	Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție): Adulți	Intrarahidian: Copii	Intrarahidian: Durata (zile)	Observații (la antibioticoterapia sistemică și intrarahidiană)
7.	Necunoscut	Negative, sau pînă la izolarea agentului (terapia inițială)					Corectarea terapiei după eventuala izolare a agentului, sau în caz de eșec după 1—3 zile.
		Adulți și copii	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4	I. rahidian în cazurile foarte grave, eventual.
			Penicilină G	Ca la Nr.	2.		
		Nou-născuți și sugari mai mici de 2—3 luni	Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.	3—4	I. rahidian obligator. Controlul funcției renale.
			Tobramicină	Ca la Nr.	4.		
8.	Coci grampozitivi izolați sau dispuși în mici grămezi	*Staphylococcus* sp.	Oxacilină sau	5—20 mg	2—4 mg	3—4 (5)	Antibiograma este indispensabilă. La stafilococii sensibili se va prefera penicilina G. I. rahidian des necesar.
			Meticilină sau	20—25 mg	3—5 (10) mg		
			Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.		
			Kanamicină	Ca la Nr.	3.		
9.	Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	*Streptococcus faecalis*	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—5	Antibiograma este necesară. I. rahidian deseori necesar.
			Penicilină sau	Ca la Nr.	2.		
			Streptomicină sau	Ca la Nr.	3.		
			Kanamicină	Ca la Nr.	3.		

10.	Bacili grampozitivi	*Listeria monocytogenes*	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian deseori necesar.
			Penicilină G	Ca la Nr.	2.		
11.	Bacili gramnegativi	*Acinetobacter (Moraxella, Mima polymorpha)*	Kanamicină	Ca la Nr.	3.	3—4 (5)	Antibiograma este necesară. Dozele mari de rolitetraciclină sînt hepatotoxice. Controlul funcției renale și hepatice. I. rahidian deseori necesar.
12.	Coci și bacili grampozitivi și gramnegativi	Floră mixtă	Gentamicină	Ca la Nr.	4.	3—4 (5)	I. rahidian obligator.
13.	Nu se văd bacterii	*Leptospira* sp. (medii speciale)					Diagnostic serologic, tardiv. Antibioticoterapia are efect îndoielnic. Vindecare spontană de obicei Nu este necesar i. rahidian.
14.	Bacili acido-alcoolo-rezistenți (colorație Ziehl-Neelsen)	*Mycobacterium tuberculosis*					După 2—3 luni se poate face tratament discontinuu (de 2 ori/săptămînă). Nu este necesar i. rahidian. Asocierea prednisonului 1 mg/kilocorp/24 ore la 2 zile, timp de 4—8 săptămîni, ameliorează rapid starea generală și reduce complicațiile.

(Continuare) *Tabelul 12.VII.*

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații (la antibioticoterapia sistemică și intrarahidiană)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sînge		Adulți	Copii	Durata (zile)	
15.	Levuri rotunde cu capsulă foarte groasă (preparat umed cu tuș de China)	*Cryptococcus neoformans (Torula histolytica)*. Pe mediul Sabouraud în 1—2 săptămîni	Amfotericină B (*Fungizone*)	0,1 mg la 2 zile, asociat cu 5—10 mg hidrocortizon, crescînd progresiv pînă la 0,5—1 mg. Doza totală: 5—30 mg Suboccipital 1/4—1/10 din doze	0,05 mg, crescînd progresiv pînă la 0,2—0,5 mg	pînă la dispariția fungilor din L.C.R. (luni)	I. rahidian în cazuri grave. Antihistaminicele/hidrocortizonul pot ameliora toleranța slabă a amfotericinei B. Monitorizarea funcției renale, hepatice, medulare. Se oprește la uree > 100 mg/100 ml. 5-fluorocitozina dă rezultate mai slabe. Asocierile permit scăderea dozelor.
16.	Amibe (colorație Giemsa)	*Hartmannella (Acanthamoeba) Naegleria*	Amfotericină B	0,5—1 mg	0,1—0,5 mg	2—3	I. rahidian obligator Rezultate foarte slabe.

Tabelul 12.VIII.

Difuziunea aproximativă a antibioticelor și chimioterapicelor în L.C.R. în cursul meningitelor

Gradul difuziunii	Medicamentul	Concentrație în L.C.R. (%) față de concentrația din ser	Calea de aplicare recomandată	
			generală	locală
Bună	Sufadiazină	40—80	+	—
	Sulfadimidină	idem	+	—
	Cloramfenicol	30—50	+	—
	5-fluorocitozină	70—80	+	—
Mediocră	Penicilină G	(<10) 10—20	+	±
	Ampicilină	idem	+	±
	Carbenicilină	idem	+	±
	Tetraciclină	10—30	(+)	—
	Rolitetraciclină	idem	(+)	—
	Alte sulfamide	10—15	(+)	—
	Lincomicină/clindamicină	10—40	+	—
Slabă	Oxacilină	<10	+	+
	Meticilină	<10	+	+
	Cefalosporine	<10	+	±
	Gentamicină	<10	+	+
	Kanamicină	<10	+	+
	Colistină	<10	+	+
	Polimixină B	<10	+	+
	Oxitetraciclină	<10	—	—
	Eritromicină	<10	+	—
	Amfotericină B	<10	+	+

bile, indispensabile în unele cazuri, trebuie uneori administrate intrarahidian, deşi difuzarea lor ulterioară în toată masa L.C.R. este inconstantă.

d) *Începerea cît mai precoce a terapiei* este de cea mai mare importanţă. Ea se face imediat după recoltarea L.C.R. şi a hemoculturilor. La nou-născuţi şi sugari este util ca terapia să fie începută prin injectarea de gentamicină intrarahidian prin acul prin care s-a scos lichidul purulent.

e) *Calea de administrare şi intervalele între administrări*. Pentru peniciline şi aminoglicozide calea de elecţie este cea intravenoasă, pentru obţinerea rapidă a unor concentraţii serice foarte înalte pe timp de cîteva ore, fapt care poate creşte difuziunea în L.C.R. Se începe cu o injecţie intravenoasă în 2—3 minute, cu cca 1/10 din doza/24 ore pentru peniciline, respectiv 1/3—1/2 din cea de gentamicină/tobramicină, după care se urmează cu perfuzie continuă timp de 1—2 zile sau cu perfuzii de 1—2 ore de 4—6 ori/24 ore, pînă la ameliorarea netă clinică şi a L.C.R. Concentraţiile serice înalte şi constante din cursul perfuziilor continue intravenoase se pare că asigură o difuziune mai bună în L.C.R. decît injecţiile intravenoase rapide distanţate. Rezultate foarte bune, cel puţin în meningitele meningococice şi în cele cu *Pseudomonas aeruginosa* (posibil şi în altele), se obţin cu 2 (3) perfuzii intravenoase de cîte 3—4 ore/24 ore, deoarece concentraţiile înalte realizate în L.C.R. au efect bactericid rapid, de obicei în 2—4 ore. Carbenicilina este administrată de unii autori în perfuzii venoase continue.

După ameliorarea netă clinică şi a L.C.R. se poate continua cu injecţii intramusculare (sau chiar administrări *per os*, pe stomacul gol, de penicilină V) la 3—4 ore pentru peniciline, cu adaos de probenecid, pentru scăderea secreţiei tubulare de betalactamine şi obţinerea prin aceasta a unor concentraţii serice superioare şi prelungite.

Cloramfenicolul, sulfamidele şi cotrimoxazolul se administrează de obicei *per os*, doar în cazul comelor sau a intoleranţei digestive fiind necesare injecţiile.

Aminoglicozidele, antibioticele peptidice, amfotericina B trebuie administrate — în afara căii generale — şi local, intrarahidian, în cazul bacteriilor foarte rezistente la antibiotice (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, alţi bacili gramnegativi etc.) şi a fungilor sau protozoarelor. Nu se depăşesc dozele permise. Se face o singură injecţie/24 ore şi doar timp de 2—4 zile, din cauza posibilelor reacţii adverse asupra nevraxului. Doar în unele cazuri foarte grave se administrează şi peniciline intrarahidian. În orice caz, antibioticele vor fi diluate într-un volum de cca 10 ml (2 ml la copii), injectate foarte lent şi diluate şi cu L.C.R. în cursul injectării.

f) *Dozele* de antibiotice/24 ore sînt apreciate iniţial după tabelul 12.VI. De remarcat că în meningitele meningococice s-au obţinut rezultate foarte bune cu doze mici de penicilină (nu peste 2 000 000 U.I./24 ore). Meningitele pneumococice, în general foarte grave, necesită o posologie mult mai intensă, cu toată sensibilitatea constant foarte mare a pneumococilor la peniciline. Posologia aminoglicozidelor va fi făcută în raport cu funcţia renală (creatinina serică, coeficientul de epurare a creatininei), controlînd şi concentraţiile serice (pen-

tru gentamicină nu trebuie depășite concentrații >12 μg/ml pe timp prelungit, existînd riscul de surditate definitivă).

g) *Controlul eficienței terapiei* trebuie făcut prin aprecieri clinice frecvente și puncții rahidiene zilnice — pînă la o ameliorare netă a L.C.R. — apoi la cîteva zile, pînă la normalizarea L.C.R. Se urmăresc aspectul lichidului, numărul celulelor nucleate, reacția Pandy. Este foarte util să se determine acțiunea bacteriostatică/bactericidă (NEI/NEB) a L.C.R. pe propriul agent, metodă care permite corectarea posologiei, astfel încît să se obțină NEI (preferabil și NEB) mai mari de 2—4, dar nu mai mari de 64—128. Astfel se pot evita tratamentele inactive, cît și cele periculoase prin concentrații lichidiene prea mari. În tratamentele cu penicilină în doze extrem de mari este util a doza penicilina în L.C.R., pentru a nu depăși 10 U./ml, limită periculoasă (pot apărea convulsii, paralizii).

În meningitele cu *Pseudomonas aeruginosa* și în cele cu fungi, L.C.R. se poate normaliza macro- și microscopic, culturile continuînd să fie pozitive încă multă vreme. Aici sînt obligatorii culturile repetate din L.C.R., din cca 1 ml, urmărite foarte atent, pentru a depista foarte puținele colonii care mai pot apărea.

h) *Durata terapiei* este variabilă în funcție de etiologie. Răspunsul infecției la o terapie corectă este de obicei rapid în meningitele acute. Cele subacute (*Pseudonomas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Criptococcus neoformans*) răspund mult mai lent la terapie.

După normalizarea clinică și a L.C.R. (culturi negative și celule nucleate sub 30/mmc), se continuă antibioticele încă 4—5 zile în meningitele cu *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* grup A și B și *Neisseria gonorrhoeae* și timp de 7—10 zile în cele produse de celelalte bacterii. Controlul prin culturi ale L.C.R. este obligatoriu mai ales în cazul bacilului *Pseudomonas aeruginosa* și al fungilor. O situație specială are meningita tuberculoasă, în care terapia trebuie continuată pînă la un total de 12—16 luni. Deoarece permeabilitatea meningiană scade odată cu inflamația, dozele inițiale nu trebuie ulterior scăzute, uneori fiind chiar indicată creșterea lor. Febra persistentă după normalizarea L.C.R. este deseori medicamentoasă. Ea dispare la suprimarea terapiei.

Pe baza acestor principii generale există numeroase *variante terapeutice.* Fără a putea fi vorba de scheme rigide, indicațiile orientative din tabelul 12.VI. reprezintă atitudinile terapeutice recomandabile actualmente.

În cazul bolnavilor sensibilizați la peniciline, se folosesc alte antibiotice (tabelul 12.IX.), rezultatele fiind însă deseori mai slabe.

În *meningitele bacteriene închistate*, antibioticoterapia locală ocupă locul principal. Rareori este necesară intervenția neurochirurgicală. Abcesele epidurale se deosebesc de aceste meningite prin faptul că sînt determinate de obicei de o osteită vertebrală, iar L.C.R. este modificat doar prin inflamația din vecinătate.

12.1.2. TERAPIA NESPECIFICĂ A MENINGITELOR BACTERIENE

Bolnavii vor fi corect hidratați, la nevoie parenteral, vor fi echilibrați hemodinamic și acidobazic, li se va asigura un aport suficient de calorii

Antibioticoterapia meningitelor bacteriene la

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Terapie		
			Doză/24 ore		Cale de administrare
			Adulți (U.I.-mg-g)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)	
1.	*Neisseria meningitidis* *Neisseria gonorrhoeae* *Streptococcus pyogenes* grupa A, B	Cloramfenicol sau	4—6 g	75—100 mg, 25—50 mg la nou-născuți și sugari	p. o. (i.m., i.v. în glucoză 5%, numai în come sau vărsături)
		Rolitetraciclină cîteva zile, apoi	750 (1 500!)mg	10—15 mg	i.v.
		Tetraciclină	3—4 g	20—30 mg	p.o.
2.	*Streptococcus pneumoniae*	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Cefaloridină asociată cu	6 g prima zi, apoi 3 g	100 mg prima zi, apoi 50 mg	i.m.
		Probenecid sau	2 (4) g	10 mg	p.o.
		Eritromicină lactobionat cîteva zile, apoi	2—3 (4!) g	40—60 mg (10—20 mg la sugari)	i.v. lent/perfuzie în soluție glucozată 5% neutră
		Eritromicină] propionil	3—4 g	50—80 mg	p.o.
3.	*Haemophilus influenzae*	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Rolitetraciclină cîteva zile, apoi	Ca	la	Nr.
		Tetraciclină	Ca	la	Nr.
4.	*Staphylococcus sp.*	Cefaloridină sau	Ca	la	Nr.
		Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Eritromicină asociate eventual cu	Ca	la	Nr.
		Gentamicină	5 mg/kilocorp	3—6 mg	i.v. lent/perfuzii în soluții izotone, i.m.
5.	Etiologie necunoscută:				
	Adulți, copii	Cloramfenicol	Ca	la	Nr.
	Sugari, nou-născuți	Cloramfenicol asociat cu	Ca	la	Nr.
		Gentamicină	Ca	la	Nr.

Tabelul 12.IX.

bolnavii hipersensibilizați la peniciline

sistemică		Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații
Interval între doze (ore)	Durată (zile)	Adulți	Copii	Durată (zile)	
6 (8—12) 8—12 6	7—10 (15)				Cefalotina este inactivă. De evitat tetraciclinele la copii sub 5 ani (interferează cu osteogeneza). La sugari, tetraciclinele pot produce hipertensiune intracraniană.
1. 8 6 6—8 (12) 6—8	14—21	50 mg	30—50 mg (25 mg la sugari)	2—4	Antibiotice utile și pentru extrem de rarele tulpini rezistente la penicilină G. Uneori, hipersensibilizare încrucișată cefalosporine-peniciline. Eritromicina lactobionat produce des flebite. Eritromicina propionil în doze mari, prelungite, este hepatotoxică.
1. 1. 1.	15—20				Este preferabil cloramfenicolul.
2. 1. 2. 12	15—20	Ca 3—5 mg	la Nr. 2—3 mg, 1 mg la sugari	2. 3—4 (5)	Asocierea cefaloridină + gentamicină are riscuri mărite de nefrotoxicitate. Trebuie monitorizată funcția renală.
1. 1. 4.	15—20	Ca	la Nr.	4.	

și proteine și vor fi supuși cu toată atenția și competența micilor îngrijiri.

Terapia simptomatică va cuprinde la nevoie analgetice, antipiretice, antiemetice. Convulsiile se combat cu fenobarbital, continuat eventual cu difenilhidantoină care acționează mai lent, dar afectează mai puțin senzoriul, sau — în locul lor — diazepam.

Corticosteroizii nu ameliorează prognosticul, de obicei, și pot fi periculoși în meningitele cu agenți necunoscuți sau rezistenți la antibiotice. Ei sînt indicați doar pentru scurtă vreme (1—2 zile), în cazurile foarte grave, mai ales cele însoțite de șoc și de insuficiență corticosuprarenală, în sindromul Waterhouse-Friederichsen din meningococcemia fulminantă, în caz de edem cerebral accentuat, și în prima săptămînă în meningitele tuberculoase tratate tardiv (pînă la ameliorarea sindromului encefalitic). La nou-născuți și sugari, corticosteroizii ar putea contribui la evitarea hidrocefaliei obstructive.

Edemul cerebral inflamator este uneori accentuat și tradus prin aritmie respiratorie, modificări ale reflexelor pupilare, opistotonus, rigiditate decerebrată. Tratamentul său — mult mai puțin eficace decît acela al edemului traumatic — se face cu doze mari de corticosteroizi administrați intravenos, perfuzii intravenoase de manitol 20%, furosemid 120—240 mg intravenos/24 ore, glicerină *per os* 60 ml × 3/24 ore.

Sindromul Waterhouse-Friederichsen, asociat uneori meningococcemiei fulminante, mai rar altor infecții severe, este datorat coagulării intravasculare diseminate și el este asemănător dar nu identic cu *purpura fulminans* care apare după unele infecții ușoare și are un prognostic mai bun. În plină sănătate, în cîteva ore, apare un șoc sever, pete cenușii-albastre pe piele, hemoragii multiple, moarte rapidă. Trombocitele, fibrinogenul, concentrația de protrombină scad, testul cu etanol se pozitivează. Tratamentul principal este cu heparină, administrată cît mai precoce, la adult 10 000—15 000 U.I. inițial, apoi 5 000 U.I. la 4 ore intravenos (preferabil în perfuzie). Mai tîrziu heparina poate fi periculoasă. Foarte utilă pare streptokinaza, 4 000 U.I./kilocorp, intravenos în 15—30 minute, apoi 10 000 U.I./kilocorp perfuzate în 4 ore, și în sfîrșit 10 000 U.I./kilocorp perfuzate în 8 ore (eventual repetat). Uneori este necesară administrarea plasmei. Se tratează concomitent, intens, șocul. Corticosteroizii sînt de eficiență contestată. Se administrează totuși hemisuccinat de hidrocortizon intravenos 200 mg, apoi 500—1 000 mg în perfuzii de 4—6 ore, repetate.

Sufuziunile subdurale apar mai ales la copiii mici cu meningite cu *H. influenzae* sau *Streptococcus pneumoniae*, cam după o săptămînă de boală. Ele sînt sugerate de reapariția febrei și a vărsăturilor, de reagravarea stării generale. Circumferința craniului poate crește, iar puncționarea puțin profundă, în fiecare unghi extern al fontanelei, poate permite scoaterea unui lichid xantocrom, clar sau tulbure, de obicei steril. Dacă sufuziunea nu poate fi rezolvată medical în 2 săptămîni, prin scoaterea zilnică a maximum 20—30 ml lichid, se pune — rareori — problema tratamentului neurochirurgical, fără însă a se scoate membranele.

Focarele supurate otomastoidiene, osteitele și colecțiile craniene sau vertebrale trebuie neapărat asanate chirurgical.

Febra medicamentoasă este bănuită în prezenţa persistenţei ascensiunilor termice, uneori cu vîrfuri înalte, la un bolnav cu starea generală şi L.C.R. foarte mult ameliorate. Antibioticele pot fi întrerupte — ducînd astfel în 1—2 zile la dispariţia febrei — doar dacă există suficiente argumente clinice şi de laborator de vindecare. În caz contrar, se continuă antibioticoterapia pe un timp suficient, eventual cu alte medicamente decît cele iniţiale.

După vindecare se fac controale neuropsihice şi audiometrice la 3—4 luni, timp de cca 1 an, uneori prelungit la sugari.

12.1.3. PROFILAXIA MENINGITELOR PURULENTE

Nu este indicată de obicei, chiar pentru copiii cu contact strîns. În focarele epidemice de infecţii cu *Neisseria meningitidis* se poate face sterilizarea purtătorilor cu rifampicină 10 mg/kilocorp/24 ore (există mutante rezistente) sau minociclină 10 mg/kilocorp/24 ore administrate timp de 4 zile. Penicilina şi cloramfenicolul, foarte eficace în terapie, sînt inactive profilactic, iar eritromicina şi sulfamidele (mai bine cotrimoxazolul) dau dese eşecuri. Rezultate bune s-au obţinut în epidemii cu vaccinul semisintetic polizaharidic serotip A şi C care dă o protecţie de 90%. Meningita meningococică se declară individual (grupa A).

12.1.4. TERAPIA MENINGITELOR VIRALE

Meningitele seroase virale — şi cele leptospirale — se vindecă aproape întotdeauna fără tratament etiologic (cu excepţia meningoencefalitelor cu virusurile *Herpes simplex* şi *Varicella-zoster*). Este suficient tratamentul simptomatic. Fenilbutazona şi alte medicamente antiinflamatorii pirazolonice (*Tomanol* etc.), administrate la începutul bolii pot grăbi ameliorarea simptomatologiei. Nu este necesară repetarea puncţiilor rahidiene după stabilirea diagnosticului, pentru urmărirea evoluţiei, L.C.R. putînd avea variaţii largi citologice şi biochimice care de multe ori nu sînt paralele cu evoluţia clinică spre vindecare. Uneori convalescenţa este prelungită, rămînînd redori şi slăbiciuni musculare timp de cîteva luni. Modificările restante ale electroencefalogramei, întîlnite în unele cazuri, au o importanţă minoră de obicei, sechelele neuropsihice clinice fiind foarte rare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balş M., Căruntu Fl. — Probleme organizatorice şi tehnice legate de diagnosticul şi tratamentul meningitelor purulente, Viaţa med. (Buc.), 1975, *22*, 11.

Brass K. — Primäre Amöba — Meningoenzephalitis, Dtsch. med. Wschr., 1972, *97*, 1 988.

Fossieck B. jr., **Craig R., Paterson P. Y.** — Counterimmunelectrophoresis for rapid diagnosis of meningitis due to Diplococcus pneumoniae, J. infect. Dis., 1973, *127*, 106.

Helm E. — Therapie der Pyocyaneus-Meningitis, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 435.

Künzer W., Schindera F., Schenck W., Schumacher A. — Waterhouse-Friederichsen Syndrom. Abgrenzung, Pathogenese und Therapie mit Streptokinase, Dtsch. med. Wschr., 1972, *97*, 270.

McCracken G. H., Eichenwald H. F., Nelson J. D. — Antimicrobial therapy in theory and practice. II. Clinical approach to antimicrobial therapy, J. Pediatrics, 1970, *75*, 923.

Nankervise G. A. — Bacterial meningitis, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 581.

Rahal J. J. Jr. — Treatment of gramnegative bacillary meningitis in adults, Ann. int. Med., 1972, *77*, 295.
Smith C. C. — Diseases of the central nervous system. Meningitis and encephalitis, Brit. med. J., 1975, *4*, 335.
Taindel C. L., Predescu I. — Infecții acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, București, 1975.
Voiculescu M. și colab. — Tratamentul meningitei pneumococice: comparație între monoterapia cu penicilină și tratamentul cu antibiotice asociate, Viața med., 1975, *22*, 5, 2.
Wieck H. H., Utrich G. — Zur Behandlung der schweren Verlaufsforman eitrigen Meningitiden, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 776.

12.2. ENCEFALITELE

Encefalitele reprezintă un capitol de patologie foarte vast și neomogen ca terminologie, clasificare, etiopatogenie, epidemiologie, manifestări clinice, prognostic, metode de diagnostic și terapie. În acest domeniu s-au făcut progrese mari, dar au rămas încă multe puncte obscure.

Trăsătura comună a acestor boli este *sindromul encefalitic*, asociat deseori cu cel *mielomeningoradicular*, datorate afectării în proporții variabile a diferitelor segmente ale sistemului nervos.

Ele sînt boli relativ frecvent întîlnite, mai ales la copii, au o evoluție deseori gravă, imediat sau prin sechelele îndepărtate, și necesită desfășurarea unei game largi de metode pentru precizarea etiopatogeniei, în scopul instituirii unei terapii cît mai eficiente.

Prin *encefalite* (encefalomielomeningoradiculite) se înțeleg de obicei bolile produse prin interesarea nervoasă (difuză sau în focare multiple) generată de mecanisme care au legătură strînsă — directă sau indirectă — cu anumite infecții acute, subacute sau cronice, precum și cu unele vaccinări. Patogenia encefalitelor este variată, deseori intricată, implicînd participarea mai multor mecanisme, concomitent sau succesiv.

În cele ce urmează vom urma o *clasificare și terminologie bazată mai ales pe criterii clinice* — în funcție de locul și ponderea pe care encefalita o ocupă în cadrul infecției respective — criterii care pot fi de obicei stabilite prin metodele uzuale ce se află la dispoziția clinicianului. Această clasificare este imperfectă dar ajută, doar într-o parte dintre cazuri, la orientarea spre o anumită etiopatogenie generală. Manifestările clinice nu sînt — de cele mai multe ori — caracteristice în acest sens. Totuși, clasificarea reprezintă de foarte multe ori, în practică, baza principală de lucru în încadrarea — cel puțin inițială — a bolii și aplicarea terapiei corespunzătoare.

Encefalitele primare reprezintă un grup relativ frecvent. Afectarea sistemului nervos apare aici de obicei de la începutul bolii și domină întreaga simptomatologie. Există deseori prodroame nediferențiate, sindromul infecțios general fiind apoi fondul pe care se desfășoară boala neurologică, cu foarte puține manifestări extranervoase care apar uneori doar drept complicații în cursul evoluției.

Etiologia encefalitelor primare este de cele mai multe ori nedeterminabilă prin mijloacele actuale, dar este foarte probabil mai frecvent virală. Un număr mai redus de îmbolnăviri sînt produse de virusuri izolabile, făcînd parte din diferite grupe (tabelul 12.X.), sau au alte etiologii infec-

Tabelul 12.X.

Etiologia encefalomielitelor virale întîlnite în Europa

Agentul etiologic		Boala	Incidența relativă
Arbovirusuri (cele mai multe sînt togavirusuri și Bunyavirusuri). Cca 20 tipuri pot produce encefalite umane	Virusul encefalitei central-europene (bifazică, de lapte, de căpușă)	Encefalita cu același nume	+
	Virusul encefalitei rusești de primăvară-vară	idem	±
	Virusul encefalitei West-Nile	idem	±
	Virusul *louping ill* (encefalita scoțiană)	idem	±
Herpesvirusuri	*Herpesvirus hominis* (tip 1 la adult, tip 2 la sugar)	Encefalita herpetică	+(++)
	Herpesvirus simiae (Virusul herpetic B)	Encefalita herpetică B	±
	Virusul *varicella-zoster*	Encefalita variceloasă	±
	Virusul citomegalic	Encefalita citomegalică	±
	Virusul Epstein-Barr	Encefalita cu virus EB	±
Enterovirusuri	Virusurile Echo (33 tipuri)	Encefalite Echo	+
	Virusurile Coxsackie A, B (30 tipuri)	Encefalite Coxsackie	+
	Virusurile polio (tip 1, 2, 3)	Polioencefalita	±
Mixovirusuri	*Myxovirus influenzae A,B*	Encefalita gripală	+
	Myxovirus parotitidis	Encefalita urliană	+(++)
	Virusul rujeolos	Encefalita rujeolică	++
		Panencefalita sclerozantă subacută (cu incluzii) Dawson-Bogaert	±
Rabdovirusuri	Virusul rabic	Rabia	±
Arenavirusuri (Virusuri Tacaribe-LCM)	Virusul coriomeningitei limfocitare	Encefalita cu virus LCM	±
Poxvirusuri	*Poxvirus officinalis*	Encefalita vaccinală	+
	Poxvirus variolae	Encefalita variolică	±
Togavirusuri	Arbovirusuri (unele)	Encefalite cu arbovirusuri	+
	Virusul rubeolos	Encefalita rubeolică congenitală și cea progresivă	+
Bunyavirusuri	Arbovirusuri (unele)	Encefalita din febra papataci	±
		Encefalita din febra hemoragică de Crimeea	±
Adenovirusuri	Adenovirusul tip 32	Encefalita adenovirală	±
Virusurile encefalomiocarditei	Virusurile EMC, Columbia S—K, Mengo, MM	Encefalomiocardită	±

(Continuare) *Tabelul 12.X.*

Agentul etiologic		Boala	Incidența relativă
Papovavirusuri	Virusurile JC, SV_{40}	Leucoencefalopatia progresivă multifocală	±
Neclasificate	Virusurile hepatitei A, B	Posibil participare directă nervoasă în hepatita fulminantă	++
Virusuri lente		Boala Creutzfeldt-Jakob (encefalita spongiformă)	±
		Kuru	±
		Leucoencefalopatia progresivă multifocală	±
Etiologie probabil/posibil virală, dar nedemonstrată	Virusuri încă neizolate, sau etiopatogenie complexă infecțioasă-toxică-imunoalergică	Cele mai multe (peste 3/4) din encefalitele primare	+++
		Encefalita letargică von Economo	±
		Unele scleroze multiple	+++

țioase (tabelul 12. XI.). Agenții infecțioși acționează direct prin multiplicarea lor în țesutul nervos, ducînd la distrugerea de celule, dar și la modificări ale permeabilității vasculare cu edem, hipertensiune intracraniană, microhemoragii, infiltrate celulare inflamatorii, excepțional microsupurații.

Encefalitele secundare însoțesc unele infecții extranervoase. Clinic, boala începe cu manifestări ale afecțiunii principale, în general ușor de diagnosticat prin metode uzuale, iar encefalita apare pe parcurs, rămînînd discretă sau dominînd doar ulterior tabloul nosologic.

Unele dintre aceste encefalite sînt *parainfecțioase*, ele instalîndu-se la o oarecare distanță de începutul bolii, în cursul evoluției acesteia, ca o expresie a extinderii infecției la encefal (de exemplu, participarea encefalitică din cursul meningitelor bacteriene, tripanosomiazei etc.). Mai frec, vent ele sînt datorate toxinelor, deshidratării severe prin diaree la sugari- hipoxiei prin hipoperfuzare sau prin tulburări respiratorii etc. (coma din hepatita fulminantă, tusea convulsivă ș.a.).

Alte encefalite secundare sînt *postinfecțioase*, ele apărînd către sfîrșitul sau chiar după terminarea bolii infecțioase, prin mecanisme complexe cu puternică componentă imunoalergică (rujeolă, varicelă etc.).

În sfîrșit, *encefalitele postvaccinale* apar după administrarea unor vaccinuri atenuate (antivariolic, antipoliomielitic), sau inactivate (antirabic, *antipertussis)*, printr-un mecanism complex, asemănător cu cel implicat în encefalitele postinfecțioase.

Același agent infecțios poate produce prin mecanisme complexe determinări neurologice variate, asociate sau izolate, ca: encefalită, mielită,

Tabelul 12.XI.

Etiologia encefalomielitelor infecţioase nevirale, para/postinfecţioase, postvaccinale şi a neurointoxicaţiilor infecţioase

Etiologia	Boala	Incidenţa relativă
Bacterii		
Mycobacterium tuberculosis	Meningoencefalita tuberculoasă	+
Bacteriile care produc meningitele purulente (meningococi, pneumococi etc.)	Encefalite de însoţire; excepţional encefalite supurate	+++
Salmonella typhi	Componenta encefalitică din febra tifoidă	+
Rickettsia prowazeki	Componenta encefalitică din tifosul exantematic primar	±
Leptospira sp.	Encefalita din leptospirozele severe	+
Borrelia recurrentis	Encefalita din febra recurentă	±
Treponema pallidum	Neurosifilisul (tabesul dorsal, paralizia generală, sifilisul congenital)	±
Mycoplasma pneumoniae	Encefalita postpneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae*	±
Streptococcus pneumoniae	Encefalita din pneumoniile pneumococice grave	+
Clostridium botulinum	Botulismul	±
Clostridium tetani	Tetanosul	±
Corynebacterium diphteriae	Difteria	±
Fungi		
Criptococcus neoformans	Meningoencefalite micotice	±
Candida albicans	Idem	
Histoplasma capsulatum ş.a.	Idem	
Protozoare		
Plasmodium falciparum	Malaria, formă cerebrală	++
Hartmanella (Acanthamoeba) sp.	Meningoencefalite amibiene	±
Naegleria sp.	Idem	
Toxoplasma gondii	Toxoplasmoza congenitală	+
Trypanosoma gambiense	Boala somnului	±
Metazoare		
Taenia solium	Cisticercoza cerebrală	±
Trichinella spiralis	Encefalita din trichinoză	+
Schistosoma haematobium, S. mansoni	Encefalita din schistosomiază	+
Para/postinfecţioase (agenţii infecţioşi nu au un rol direct)		
Rujeola, varicela, rubeola, tusea convulsivă, hepatite virale etc.	Encefalitele din cursul sau de după aceste boli	+
Postvaccinale		
Vaccina, vaccinurile antirabic, antipertussis, rujeolic, gripal ş.a.	Encefalitele postvaccinale	+ (++)

meningită, radiculită, precum și determinări extranervoase (erupții, miocardită, enterită etc.). Invers, o anumită determinare neurologică clinică poate avea etiologii diferite, infecțioase sau neinfecțioase, doar în unele cazuri existînd constelații de manifestări sugestive pentru o anumită etiologie.

Encefalopatiile cuprind o altă gamă variată de boli acute sau cronice ale encefalului care nu au o legătură — cel puțin demonstrată pînă în prezent — cu infecțiile. Unele boli subacute sau cronice, considerate anterior ca neinfecțioase, au intrat recent în grupul encefalitelor infecțioase cronice: panencefalita sclerozantă subacută produsă de virusul rujeolic la persoane cu o reactivitate imunologică particulară, encefalita Creutzfeldt-Jakob și leucoencefalopatia progresivă multifocală, ambele produse de virusuri lente, precum și encefalita progresivă rubeolică.

Interesul practic al encefalopatiilor este foarte mare din cauza frecvenței lor, greutăților mari de diferențiere de encefalitele infecțioase și particularităților terapeutice.

Etiopatogenia encefalopatiilor este complexă, deseori obscură, dar în multe cazuri dominată de un mecanism principal caracteristic, decelabil în cursul vieții, sau doar la necropsie (tabelul 12. XII.).

Encefalitele de orice etiopatogenie sînt însoțite frecvent de o *participare meningiană*, fapt care face ca termenul de *meningoencefalită* să fie folosit în aceste cazuri, de obicei abuziv, deoarece pe primul plan stă componenta encefalitică, cu excepția encefalitelor secundare din cazul meningitelor nevirale.

Alteori, există în cadrul encefalitelor și *determinări medulare* sau *radiculare* care justifică aici termenul de *encefalomieloradiculită*.

Diagnosticul encefalitelor se face prin metode complexe, practicate în mai multe etape care trebuie parcurse rapid (tabelul 12. XIII.).

Prima etapă este aceea a depistării sindromului encefalitic care poate să se prezinte izolat sau asociat cu alte determinări neurologice (meningoencefalite, encefalomieloradiculite) sau extraneurologice (encefalomiocardită, encefalitele asociate cu boli eruptive, infecții sistemice etc.).

Sindromul encefalitic și cel mieloradiculomeningian, deseori asociat, se caracterizează prin întrunirea variată a unor manifestări clinice produse prin tulburarea funcțiilor diferitelor segmente nervoase interesate (tabelul 12. XIV.). Examenul neurologic atent permite depistarea unei lezări difuze sau în focare multiple, fapt care pledează pentru o encefalită de etiologie infecțioasă, caracter existent însă și în multe encefalopatii neinfecțioase. Prezența unor manifestări de focar unic sugerează mai mult un proces înlocuitor de spațiu cranian sau o afectare vasculară delimitată (hemoragie, infarct, tromboflebită). Colaborarea cu un neurolog este indispensabilă, mai ales în stabilirea topografiei leziunilor neurologice, caracter care poate sugera o anumită etiologie.

Sindromul encefalitic este deseori însoțit, uneori precedat, de un *sindrom infecțios general nediferențiat*.

Etapa a doua este a *diagnosticului de boală*. Aici se coroborează datele epidemiologice și anamnestice cu examenul complet al bolnavului, examenul citobacteriologic de urgență al L.C.R. (fig. 12.1. și fig. 12.2.) și unele examene urgente de laborator ale

Tabelul 12.XII.

Encefalopatiile neinfecţioase mai frecvente care pot simula encefalite infecţioase

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvenţă relativă	Evoluţia encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Dismetabolisme (intoxicaţii endogene) Au de obicei prodromuri şi anamneză sugestive, manifestări extranervoase. Semne de focar absente	*Coma diabetică:*			Diabet cunoscut, polidipsie, poliurie, infecţii repetate	
	— cetoacidotică	+++	acută/recidivantă	Tegumente uscate, hipotonie a globilor oculari, respiraţie Kussmaul acetonică	Glicozurie, acetonurie, hiperglicemie, acidoză
	— hipoglicemică	+++	acută/recidivantă	Insulinoterapie, transpiraţii, Babinski, convulsii	Absenţa glicozuriei şi acetonuriei. Glicemie < 25 mg/100 ml
	— hiperosmolară	±	acută	Mai ales bătrînii, sete şi deshidratare accentuată	Hiperglicemie foarte ridicată (> 1 000 mg/100 ml), acetonurie absentă
	Encefalopatia uremică			Uremie: paloare, respiraţie Cheyne-Stokes cu miros uremic, greţuri, vărsături, tremurături, sughiţ, hemoragii, pericardită, confuzie, comă	Uree şi creatinină serică crescută, acidoză, hiperpotasemie, anemie
	— insuficienţă renală acută	++	acută/subacută	Şoc hipovolemic, hemoragie, operaţii, arsuri, traumatisme, intoxicaţii exogene, graviditate. Oligoanurie	Hematurie. Sodiu > 30 mEq/1 l în necroza tubulară acută, <30 mEq/l în absenţa acesteia
	— insuficienţă renală cronică	++	subacută/cronică	Nefropatie cronică, hipertensiune arterială, poliurie/oligurie, tegumente uscate, retinită angiospastică-hemoragică	Densitate urinară circa 1 010, albuminurie, cilindrurie, bacteriurie, anemie

(Continuare) *Tabelul 12.XII.*

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Dismetabolisme	*Coma hepatică:*			Anorexie, grețuri, vărsături, respirație cu miros „hepatic", hemoragii, tremurături, agitație	
	— hepatite fulminante	++	acută	Intoxicații acute exogene (paracetamol, halotan, izoniazidă, ciuperci). Sindrom icteric, micșorare rapidă a ficatului	Transaminaze și amoniemie crescută, concentrație de protrombină scăzută
	— ciroză	++	acută/ subacută/ recidivantă	Circulație colaterală, steluțe vasculare, ascită, hepatosplenomegalie, icter, hemoragii digestive. Aport proteinic crescut, anastomoză portocavă	Hiperamoniemie, hipoalbuminemie. Pigmenți biliari și urobilinogen crescut în urină
	— sindromul Reye	±	acută	Copii pînă la 12 ani. Vărsături, hepatomegalie, convulsii, comă, moarte în 24—72 ore. Lipsesc semnele de focar și meningiene. Rareori icter.	Transaminaze mult crescute. Azotemie, hipoglicemie, acidoză. Steatoză hepatică
	Come prin tulburări hidroelectrolitice:				
	— deshidratare-hipernatremie	++	acută/ subacută	Mai ales la sugari cu vărsături, diaree, febră. Hipertonie, reflexe osteotendinoase vii, convulsii, semne de deshidratare	Hematocrit crescut, hipernatremie
	—hiperhidratare-hiponatremie („intoxicație cu apă")	±	acută/ subacută	Hiperhidratare orală/parenterală la oligoanurici. Cefalee, grețuri, vărsături, mioclonii, crampe musculare	Hematocrit scăzut, hiponatremie

(Continuare) *Tabelul 12.XII.*

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Dismetabolisme	Encefalopatia hipoxică	++	acută	Episod asfixic (stop respirator, aspirație de corpi străini, anestezie generală, paralizii respiratorii, epilepsie) sau ischemie cerebrală (T.A. <70 mm Hg, stop cardiac). Confuzie, comă, midriază, mioclonii, convulsii	P_{O_2} arterial scăzut și acidoză (în hipoxiile prelungite)
	Hipercapnia (des asociată cu hipoxie)	++	acută/ subacută	Hipoventilație (emfizem, deprimarea centrului respirator, oxigenoterapie excesivă), deseori cord pulmonar. Tremurături, cefalee, confuzie, comă. Edem papilar	P_{CO_2} crescut, acidoză, L.C.R. cu presiune crescută. Policitemie
	Insuficiența suprarenală (Addison)	±	acută/ recidivantă	Confuzie, comă necaracteristică. Anterior: astenie, hiperpigmentație, grețuri, vărsături	Hiponatremie, hiperkaliemie. Scădere a 17-hidroxicorticoizilor și 17-cetosteroizilor în urină. Testul de stimulare cu ACTH deficitar
Intoxicații exogene Semne de focar absente Date din ambianța bolnavului	Intoxicația cu fenotiazine (*Emetiral* etc.), metoclopramid	++	acută/ subacută (cronică)	Manifestări extrapiramidale care apar precoce și sînt ameliorate de difenhidramină (*Benadryl*), antiparkinsoniene	
	Coma alcoolică	+	acută	Excitabilitate, confuzie, comă. Respirație cu miros de alcool. Adulți și copii	Alcoolemia prezentă

(Continuare) *Tabelul 12.XII.*

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvenţa relativă	Evoluţia encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Intoxicaţii exogene	Coma barbiturică	+	acută/ subacută	Confuzie, comă, ROT absente (exagerate, uneori, la început), tahicardie, hipotensiune arterială, respiraţie deprimată	Barbiturice prezente în sînge şi urină
	Intoxicaţia cu CO	++	acută/ subacută	Confuzie, comă, tegumente roz-cianotice, polipnee, tahicardie, midriază	CO prezent în sînge
	Intoxicaţia cu opiacee	+	acută/ subacută	Confuzie, comă. Bradicardie, bradipnee, mioză, hipotermie. Urme de injecţii. Testul cu *Nalorphine* (antidot specific)	Opiacee prezente în urină
	Intoxicaţia cu insecticide organofosforice (paration etc.)	+++	acută/ subacută	Comă, convulsii. Vărsături, diaree, rinoree, salivaţie, transpiraţii, bronhoree, edem pulmonar, mioză. Testul cu atropină şi/sau *Toxogonin* (antidoturi)	Colinesteraza eritrocitară scăzută. Prezenţa paranitrofenolului în urină
	Encefalopatia saturnină	+	acută/ subacută	Mai ales la copii. Ataxie, vărsături, confuzie, convulsii, comă	Coproporfirina III şi plumbul crescute în urină. Hematii cu punctaţii bazofile
Vasculară Semne de focar prezente	Hemoragia, infarctul cerebral (ictus)	+++	acută (recidivantă)	Vîrstnici, hipertensiune arterială, diabet, ateroscleroză. Debut brusc. Confuzie, afazie, hemiplegie, comă	L.C.R. deseori hemoragic
	Tromboflebita intracraniană, trombembolia cerebrală	++	acută (recidivantă)	Infecţii otice, sinuzale, ale feţei, uterine, operaţii, cardiopatii, boli de ţesut conjunctiv, hemopatii. Mici prodromuri ischemice, ictus, semne de focar	L.C.R. xantocrom sau hemoragic

(Continuare) *Tabelul 12.XII.*

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Vasculară	Encefalopatia hipertensivă	+	acută	Hipertensiune arterială severă, grețuri, vărsături, convulsii, confuzie, comă, retinopatie hipertensivă	L.C.R. cu presiune și proteine crescute
	Eclampsia (toxemia gravidică)	+	acută/ subacută	Primigeste, mai ales. Edeme, hipertensiune arterială, convulsii, comă	Proteinurie
Procese înlocuitoare de spațiu cerebral Semne de focar prezente	Tumorile, hematoamele, anevrismele cerebrale	++	subacută/ cronică	Debut progresiv: tulburări de atenție, memorie, ideație și de somn, cefalee, convulsii, semne de focar, confuzie, comă. Bradicardie, hipertensiune arterială, stază papilară	EEG, arteriografie, encefalografie gazoasă, scintigrafie, echografie cerebrală, tomografie axială computerizată
Traumatică Semne de focar absente	Comoția cerebrală	++	acută	Leziuni ale craniului. Cefalee, vărsături, confuzie, comă	L.C.R. deseori hemoragic
Altele	Epilepsia	+	acută, recidivantă	Debut brusc, convulsii clonice generalizate, pierderea urinii, fecalelor, limba mușcată, comă, apoi trezire/ somn profund. Babinski	EEG

sîngelui și urinii. În această etapă se urmărește *diferențierea encefalitelor infecțioase de encefalopatiile neinfecțioase* și *depistarea rapidă a meningoencefalitelor bacteriene*, în scopul aplicării cît mai rapide a unei terapii etiopatogenice. În cazul suspectării unui proces înlocuitor de spațiu cranian se fac de urgență investigații paraclinice de specialitate, neurologice și neurochirurgicale (EEG, encefalografie gazoasă, arteriografie și scintigrafie cerebrală etc.).

În *etapa a 3-a* se fac investigații de laborator de specialitate (virusologie, imunologie, morfologie etc.), în vederea *precizării etiologiei encefalitelor primare*. Se cercetează produsele ur-

Tabelul 12.XIII.

Diagnosticul complex al encefalomeningomieloradiculitelor

Bolnav

	Examenul clinic		*Ancheta epidemiologică*	*Examene de laborator uzuale (urgență)*	*Examene paraclinice urgente*	*Examene de laborator speciale*
	Neurologic	General				
Metode	Sindromul neurologic: encefalitic, meningian, mielitic, radicular	Anamneză: prodroame infecțioase generale, infecții respiratorii, boli eruptive, oreion, vaccinări, imunodeprimare (boli, terapie), Examen fizic complet	Contacte cu: oreion, neuroinfecții paralitice, boli eruptive atipice, animale, consum de lapte crud, artropode, ape naturale, zone tropicale, zone împădurite	L.C.R.: celule, bacterii, proteine, glucoză, cloruri; Sînge: glucoză, uree, creatinină, concentrație de protrombină, transaminaze, frotiu, picătură groasă, colinesterază eritrocitară, ionogramă; Urină: glucoză, acetonă, paranitrofenol, toxice exogene	Electroencefalografie, Pneumoencefalografie, Echografie, Arteriografie, Scintigrafie, Biopsie cerebrală	Virusologice: L.C.R, spălătură faringiană, materii fecale, sînge, țesuturi (biopsie); Micologice; Serologice (2 probe de sînge, la 10—14 zile interval): virusuri, rickettsii, fungi etc.
Obiective	Depistarea sindromului și precizarea topografiei leziunilor neurologice	Diferențierea encefalitelor primare de cele secundare		Diferențierea meningoencefalitelor infecțioase de encefalopatiile toxice endogene și exogene	Diferențierea de procesele înlocuitoare de spațiu cranian	Precizarea etiologiei virale, micotice, rickettsiene
Rezultate	Imediat și în evoluție	Imediat și în evoluție		1—2 ore	zile	Lent (zile, săptămîni), cu excepția encefalitei herpetice, unde ele pot indica o terapie etiologică urgentă

Tabelul 12.XIV

Manifestările principale ale sindromului encefalitic, mielitic, radicular, meningian

Sindromul	Funcţii alterate (formaţiuni neurologice afectate)	Manifestări clinice
Encefalitic	Corticale	Tulburări ale conştienţei: somnolenţă, confuzie, obnubilare, comă Convulsii Agitaţie psihomotorie, tulburări psihice Tulburări de vorbire, vedere, auz etc.
	Piramidale	Reflexe osteotendinoase vii, inegale, clonus, spasticitate Paralizii/hemiplegii spastice (de tip neuron motor central) Semnele Babinski, Trömner-Hoffmann, Bechterew-Mendel, Rossolimo, prezente
	Trunchi cerebral (protuberanţă, mezencefal, bulb)	Paralizii de nervi cranieni Tulburări vasomotorii Tulburări de sensibilitate Reflexe de postură
	Extrapiramidale	Hipertonie, contractură Mioclonii, tremurături Mişcări coreoatetozice
	Cerebeloase	Nistagmus Hipotonie Tulburări de coordonare (hiper/dismetrie), de echilibru
	Hipertensiune intracraniană (alterarea unor funcţii multiple)	Cefalee, vărsături, bradicardie, hipertensiune arterială Convulsii, comă Tulburări respiratorii Stază/edem papilar
Mielitic	Substanţa cenuşie (poliomielită)	Paralizii flaşte (de tip neuron motor periferic) Reflexe osteotendinoase, cutanate, abdominale, cremasteriene abolite; cutanat plantar indiferent
	Substanţa albă	Paralizii (periferice, paraplegie, paralizie vezicală, constipaţie) spastice (de tip neuron motor central) Tulburări de sensibilitate, piramidale
Radicular	Rădăcinile posterioare	Dureri cu distribuţie radiculară exacerbate de tuse şi de strănut, hiperestezie, semnul Lasègue, anestezie, tulburări de sensibilitate profundă, abolirea reflexelor osteotendinoase
	Rădăcinile anterioare	Pareze/paralizii flaşte (de tip neuron motor periferic), abolirea reflexelor osteotendinoase
Meningian	Hipertensiune intracraniană	Cefalee, fotofobie, greţuri, vărsături etc.
	Radiculită	Rahialgii, redoare de ceafă, semnul Kernig, Brudzinski etc.

mătoare: L.C.R., spălătura faringiană, sîngele, materiile fecale, țesutul cerebral scos prin biopsie neurochirurgicală. Aceste investigații dau de obicei rezultate tardive și care nu au repercusiuni asupra terapiei în encefalitele primare virale, cu excepția encefalitei herpetice și a determinărilor fungice cerebrale, la care terapia etiologică are rol foarte important.

Encefalita herpetică, una dintre cele mai frecvente encefalite grave ale adultului, apare sporadic în tot cursul anului, independent de existența herpesului cutaneomucos. Ea are des aspect pseudotumoral, afectînd de obicei lobul temporoparietal. L.C.R. este normal, sau ușor modificat nesugestiv. Diagnosticul poate fi precizat doar virusologic. Virusul (serotipul 1) este rar prezent în L.C.R. la adult, dar frecvent la sugar (mai ales serotipul 2), în cadrul formei diseminate („septicemice") a infecției. El este însă prezent în țesutul cerebral unde poate fi repede evidențiat, prin imunofluorescență (cîteva ore), sau culturi (1—3 zile), în piese prelucrate imediat sau păstrate la —70°. Examenul histologic este doar sugestiv (incluzii intranucleare tip A Cowdry, „lacuri" de hematii).

Micozele cerebrale, de obicei cu aspect pseudotumoral, se diagnostichează prin evidențierea microscopică și culturală a fungilor în țesutul cerebral, uneori și în L.C.R.

Terapia encefalitelor este doar în puține cazuri etiologică, de cele mai multe ori fiind doar nespecifică. Întotdeauna ea este de *mare urgență*.

Terapia etiologică ocupă locul principal în meningoencefalitele bacteriene, purulente sau tuberculoase (vezi Meningitele), cu protozoare (mai ales malaria) și a encefalitelor din cadrul tifosului exantematic, pneumoniilor, febrei tifoide, sifilisului. Ea completează terapia chirurgicală în micozele cerebrale.

Encefalita herpetică poate beneficia de o terapie antivirală cu medicamente foarte toxice, care trebuie aplicate doar în cazurile grave cu etiologie precis determinată. Se folosește idoxuridină (IDU) 100 mg/kilocorp/24 ore, timp de 5 zile, administrată în perfuzii intravenoase de 45—60 minute la 12 ore interval, sau în perfuzii continue. Medicamentul produce efecte toxice în cursul sau după terminarea terapiei (leucopenie, trombocitopenie, diaree, leziuni hepatice, cutanate, alopecie), de obicei însă ușoare și reversibile. Monitorizarea continuă a bolnavului este indispensabilă. O experiență mai redusă este cu citozinarabinozida și cu adeninarabinozida (Ara—A) 5—10 mg/kilocorp/24 ore, aceasta din urmă fiind cea mai promițătoare.

Terapia nespecifică se aplică în toate encefalitele nuanțat în funcție de gravitatea, forma clinică, complicațiile și sechelele apărute. În faza acută sînt necesare deseori măsuri de *terapie intensivă* aplicate continuu, sau doar în caz de stop respirator sau cardiac.

Bolnavii vor fi continuu supravegheați, asigurîndu-li-se permanent permeabilitatea căilor respiratorii, hidratarea și alimentarea corespunzătoare (parenteral la nevoie), echilibrul ionic, acidobazic și metabolic azotat, funcția cardiocirculatoare, renală și tranzitul digestiv.

Micile îngrijiri vor urmări evitarea infecțiilor bacteriene secundare respiratorii, a apariției escarelor și a tromboflebitelor. Ele constau în îngrijirea tegumentelor și a mucoaselor, modificarea frecventă a poziției în

pat, drenajul postural și aspirația de secreții nazofaringiene, percutările toracice puternice, masajele, mișcările pasive ale membrelor.

Hiperpirexia va fi combătută cu antitermice, învelișuri umede, pungi cu gheață aplicate pe regiunile laterocervicale, axilare, inghinale, eventual asociind clorpromazina. Unele rezultate favorabile au fost obținute prin hipotermie controlată (32°).

Convulsiile vor fi tratate și prevenite cu fenobarbital intramuscular (5—8 mg/kilocorp/24 ore) sau diazepam injectat intravenos (0,1 — 0,2 mg/kilocorp/24 ore).

Edemul cerebral inflamator poate fi doar în mică măsură combătut medicamentos. Se folosește prednisonul 1—2 mg/kilocorp/24 ore, hemisuccinatul de hidrocortizon 5—10 mg/kilocorp/24 ore, manitolul 20% intravenos 1—2 g/kilocorp/24 ore, glicerina *per os* (cu sonda nazogastrică la nevoie) cca 3 g/kilocorp/24 ore (în 3 prize), furosemida intravenos 2—3 mg/kilocorp/24 ore (doză unică, repetată la nevoie la 36—48 ore), sau cu efect mai redus, glucoza 20% intravenos.

Meclofenoxatul poate contribui la ameliorarea metabolismului celulelor nervoase.

În encefalitele pseudotumorale și în micozele cerebrale este necesară uneori explorarea și terapia neurochirurgicală.

În faza de remisiune și în sechelele motorii sau psihice, bolnavii vor fi asistați cu metode complexe de recuperare.

Profilaxia encefalitelor cuprinde măsuri foarte variate, corespunzătoare diverselor etiologii: combaterea agenților vectori (arbovirusuri), vaccinări (rujeolă, rubeolă, gripă, poliomielită etc.), aplicarea corectă a diferitelor vaccinuri, cu respectarea contraindicațiilor, tratamentul etiologic precoce (meningoencefalite bacteriene, malarie etc.) ș.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ackerman G. — Zentraleuropäische Enzephalitis, Med. Klin., 1970, *65*, 147.

* * * — A milestone in multiple sclerosis, Lancet, 1976, *1*, 459.

* * * — Herpes encephalitis, Brit. med. J., 1972, *1*, 582.

Hurwitz L. J. — Viral encephalitis, Practitioner, 1970, *204*, 513.

Neuhäuser G., Windorfer A. — Das klinische Bild der Enzephalitis im Kindesalter, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 235.

Narayan O., Penney J. B., Johnson R. T., Herndon R. M., Weiner L. P. — Etiology of progressive multifocal leukoencephalopathy. Identification of papovavirus, New Engl. J. med., 1973, *289*, 1 270.

* * * — Reye's syndrome, Brit. med. J., 1975, *3*, 662.

Rosenthal M. S. — Viral infections of the central nervous system. Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 593.

* * * — Slow virus infections. Brit. med. J., 1974, *2*, 343.

Taindel C. L., Predescu I. — Infecțiile acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, București, 1975.

Vivell O. — Viruserkankungen des Zentralnervensystem, Med. Klin., 1970, *65*, 143.

12.3. POLIOMIELITA

Poliomielita, boală caracterizată prin asocierea unei meningite seroase cu paralizii de tip neuron motor periferic, este un sindrom polietiologic. Înainte de introducerea vaccinărilor antipoliomielitice, ea era produsă cel mai frecvent de virusurile polio, tipurile 1,

2, 3, constituind cea mai importantă neuroinfecție prin numărul mare de cazuri, apărute în epidemii sau sporadic, prin frecventa ei gravitate imediată și prin sechelele produse. Actualmente, poliomielita este foarte rar produsă de virusurile polio, dar există un număr restrîns de boli foarte asemănătoare, dar de obicei cu evoluție benignă, produse de alte enterovirusuri (Coxsakie A tipurile 4, 7, 9, 10; Coxsackie B tipurile 1, 5; Echo tipurile 1, 4, 6, 9, 11, 16, 30, virusurile din vaccinul antipoliomielitic și virusul urlian). Diagnosticul etiologic, posibil doar prin investigații virusologice, este foarte important, mai ales din punct de vedere epidemiologic, în cadrul supravegherii infecțiilor cu virusurile polio care se pot înmulți îngrijorător în cazul relaxării programului vaccinărilor. Un număr mult mai redus de boli paralitice confundabile cu poliomielita sînt de alte etiologii infecțioase (encefalomielite virale primare sau secundare), sau neinfecțioase (encefalopatii diverse, intoxicații etc.).

Diagnosticul de sindrom poliomielitic se stabilește clinic. Boala începe uneori cu o *„boală minoră“*, cu durată de cîteva zile, în care apar manifestări de meningită seroasă, sindrom infecțios general nediferențiat, uneori manifestări respiratorii sau digestive moderate. Ulterior, apar *paralizii caracteristice de tip neuron motor periferic* (spinomuscular, infranuclear) care afectează nervii spinali și/sau cranieni. Paraliziile interesează mușchi individuali, nesimetrici, variați, uneori și vezica urinară, sînt preponderent proximale, flaște, cu reflexe osteotendinoase abolite, însoțite uneori de dureri, hiperestezie, spasme musculare. Ele pot progresa timp de 2—3 zile, deseori regresează total sau parțial începînd după 1—2 săptămîni, timp de săptămîni-luni, pînă la 2 ani, iar uneori rămîn definitive, cu atrofii musculare. Grave sînt *formele bulbare*, cu paralizii ale deglutiției și afectarea centrilor regulatori ai respirației și ai circulației, cele *spinale cervicotoracale* cu paralizii importante ale mușchilor respiratori și unele *polioencefalite*, cu agitație, confuzie, comă. În formele severe se adaugă *tulburări vegetative:* transpirații, tahicardie, hipertensiune, constipație, meteorism etc. Formele spinale, bulbare și encefalitice se pot prezenta izolate sau variat asociate (bulbospinale, bulboencefalitice etc.). În multe cazuri, boala se limitează la *poliomielită neparalitică*, care nu poate fi diferențiată de alte meningite seroase decît prin investigații virusologice.

Boala poate fi confundată cu alte encefalomielomeningoradiculite, polinevrite, sau uneori cu unele traumatisme ale membrelor, osteomielite, rahitism, boli care pot simula paralizii. În formele respiratorii pot apărea complicații variate: diverse dezechilibre, suprainfecții etc.

L.C.R. este constant modificat nespecific. El are cîteva zeci sau sute de celule nucleate/mmc (la început uneori cu preponderență de polinucleare, dar ulterior cu predominanță de mononucleare). Proteinele sînt normale sau ușor crescute în prima săptămînă, dar cîteodată cu tendința de a crește la 50—100 mg/100 ml, pe măsură ce celulele nucleate scad (disociația citoalbuminorahică). Glicorahia este normală.

Investigațiile virusologice sînt obligatorii pentru precizarea etiologiei sindromului poliomielitic. *Enterovirusurile pot fi izolate* frecvent din materiile fecale, și mai rar din secrețiile faringiene, L.C.R. și țesutul nervos obținut

de la necropsie. *Diagnosticul serologic* se face prin reacţia de neutralizare şi cea de fixare a complementului efectuate în serul de fază acută şi în cel din convalescenţă, recoltate la interval de cca 2 săptămîni. Sînt semnificative creşterile titrurilor de cel puţin 4 ori. Simpla izolare a virusului din materiile fecale nu confirmă etiologia, decît dacă se găseşte şi o dinamică semnificativă a anticorpilor serici corespunzători, deoarece există purtători fecali asimptomatici.

Tratamentul este nespecific, nuanţat în funcţie de forma clinică şi de complicaţii.

În *formele neparalitice* se urmăreşte combaterea durerilor şi „spasmelor" membrelor prin împachetări calde umede şi prin analgezice. Repausul strict la pat, cu evitarea oricărei agresivităţi în examinare şi terapie, poate limita apariţia şi extinderea paraliziilor. Odată cu diminuarea marcată a simptomelor, se începe progresiv mobilizarea.

În *formele paralitice*, bolnavul necesită în plus o urmărire foarte atentă şi un tratament complex axat pe mai multe *obiective*.

Primul obiectiv este *menţinerea bolnavului în viaţă în faza acută* prin corectarea/supleerea funcţiilor deficitare. Cazurile cu paralizii respiratorii sau ale deglutiţiei vor fi supuse unui tratament intensiv de tip respirator: aspiraţii de secreţii faringiene, traheostomie, respiraţie asistată sau controlată, alimentaţie şi hidratare parenterale. Se urmăreşte restabilirea şi menţinerea echilibrelor funcţionale diverse, tratamentul complicaţiilor cardiovasculare (şoc, tromboflebite, insuficienţă cardiacă etc.). Se previn (prin mici îngrijiri atente) şi se tratează infecţiile bacteriene secundare (mai frecvent pulmonare).

Un alt obiectiv este *menţinerea musculaturii paralizate într-o stare de troficitate bună*, cît mai îndelungat, în speranţa revenirii funcţiei lezate care nu poate fi considerată ca terminată înainte de 2 ani. Aceasta se realizează prin fizioterapie complexă care poate fi începută la 3—4 zile după normalizarea febrei şi după oprirea extinderii paraliziilor.

Prevenirea şi terapia tulburărilor psihonevrotice — care apar deseori în formele paralitice (anxietate, deprimare etc.) — constituie un alt obiectiv.

Un ultim obiectiv este *corectarea sechelelor funcţionale şi anatomice definitive* prin măsuri ortopedice şi chirurgicale şi încadrarea bolnavului într-un program complex de recuperare.

Profilaxia poliomielitei se face foarte eficient prin folosirea mono-, bi- sau trivaccinului atenuat administrat peroral, în cursul primului an de viaţă, cu rapeluri la 1, 2 şi 7 ani, asociind tulpinile vaccinale după schemele Ministerului Sănătăţii. Această vaccinare limitează, dar nu suprimă, circulaţia virusurilor poliomielitice sălbatice, astfel încît ele conferă protecţie mare doar persoanelor vaccinate. Se înregistrează rare cazuri de complicaţii nervoase, mai ales produse de virusul vaccinal tip 3 care poate fi recunoscut prin anumiţi markeri.

Bolnavii cu sindroame poliomielitice sînt izolaţi şi declaraţi individual (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Horstmann M. D. — Enterovirus infections of the central nervous system. The present and future of poliomyelitis, Med. clin. N. Amer., 1967, *51*, 681.

Weinstein L. — Poliomyelitis — a persistent problem, New Engl. J. med., 1973, *288*, 370.

12.4. RABIA

Rabia este o encefalită foarte rară, cu manifestări caracteristice și evoluție întotdeauna mortală la om, produsă de virusul rabic. Transmiterea infecției se face prin saliva diferitelor mamifere, în țara noastră mai ales vulpea, cîinele, pisica, excepțional ierbivorele, rozătoarele, lupul. Animalele sînt contagioase cu cîteva zile înaintea apariției bolii și pînă la moartea lor. Boala nu este transmisibilă interuman, cu unele excepții neverificate obiectiv. Vulpile fac o formă de boală liniștită, animalele nu mai evită omul, pătrunzînd chiar în zonele locuite. Cîinele face de obicei o formă furioasă de boală, caracterizată prin agitație, modificări de comportament, tendința de a rătăci, de a înghiți obiecte necomestibile și de a mușca nemotivat. Animalul are hipersalivație, latră disfonic, are tulburări de echilibru, convulsii și paralizii finale, care uneori sînt singurele manifestări. Se pare că unii cîini vaccinați antirabic pot face forme inaparente de boală care sînt însă contagioase.

Diagnosticul se face în primul rînd pe criterii epidemiologice și clinice.

Epidemiologic este foarte sugestiv contactul anterior — mușcătura sau murdărirea cu salivă a unei soluții de continuitate cutanate — cu un animal bolnav sau suspect de rabie. Incubația medie este de 3—8 săptămîni, foarte rar sub 3 săptămîni, sau foarte lungă (1 an sau mai mult).

Clinic, boala începe progresiv, cu prodrome nespecifice care durează cîteva zile: febră, cefalee, mialgii, uneori discrete manifestări respiratorii sau digestive, anxietate, insomnie.

Primele simptome mai sugestive sînt durerile și paresteziile în regiunea mușcată, prezente în 30—80% dintre cazuri.

Urmează *faza caracteristică de rabie „furioasă"*. Bolnavul este foarte anxios, agitat, cu episoade scurte furioase, alternînd cu altele depresive, în care este lucid. El poate avea halucinații și convulsii. Aproape patognomonice sînt contracțiile violente ale musculaturii inspiratorii și faringolaringiene, cu apnee de cîteva secunde sau minute, care apar mai ales la tentativa de a înghiți apa sau saliva, apoi la simpla vedere, zgomot sau sugerare a apei (hidrofobia). Spasmele inspiratorii sînt declanșate și de curenții de aer (aerofobia), produși spontan, sau intenționat de către examinator, precum și de alți excitanți (zgomote, înțepături etc.). Treptat, apar paralizii ale deglutiției, fonației și ale altor nervi cranieni, hipersalivație, aritmie respiratorie și cardiacă, hiperpirexie. În cîteva zile, sindromul encefalitic se accentuează foarte mult, bolnavul devine inconștient, spasmele inspiratorii scad, apar paralizii flaște generalizate, comă. Bolnavul moare în cîteva zile, pînă la o săptămînă, excepțional în 10—12 zile.

Foarte rar, la bolnavii care au primit tratament antirabic, dar mai ales în rabia transmisă prin mușcătură de vampir, rabia ia de la început *aspectul „paralitic"*. În membrul mușcat apar dureri și paralizii care se extind după tipul Guillain-Barré sau ascendent, după tipul Landry, fără excitație și fără spasme respiratorii. Moartea se produce în cîteva zile, pînă la 2—3 săptămîni.

Clinic, rabia poate fi uneori confundată cu isteria, rabiofobia, unele psihoze, tetanosul, abcesele faringiene, diverse encefalomielite sau polinevrite (mai ales cele apărute după vaccinarea antirabică), intoxicația cu beladonă, *delirium tremens*.

Examenele nespecifice de laborator sugestive sînt doar modificările L.C.R.

(uşoară limfocitoză şi creştere a proteinelor), prezente în circa 25% din cazuri, şi uneori o leucocitoză periferică importantă.

Investigaţiile virusologice sînt doar excepţional aplicate în cursul bolii umane, din cauza dificultăţii şi a randamentului lor slab faţă de valoarea diagnosticului clinico-epidemiologic. Aceste investigaţii sînt însă foarte util a fi aplicate la animalele suspecte sau ucise, pentru ghidarea profilaxiei optime. Virusul rabic poate fi rapid depistat la om, prin imunofluorescenţă, pe amprente de cornee, rareori şi pe secţiuni cutanate la gheaţă, sau în biopsii cerebrale. Testul este foarte specific, dar el este fals negativ în 60% din cazuri. Virusul poate fi izolat din salivă, lacrimi, biopsie cerebrală prin inoculare intracerebrală la şoarece, dar rezultatele pot fi obţinute abia peste cel puţin 7 zile. Etiologia poate fi precizată şi histologic prin găsirea corpilor Babeş-Negri în creier, rar în biopsie, mai frecvent în cornul lui Amon prelevat la necropsie.

Terapia rabiei nu poate evita moartea bolnavului, dar terapia intensivă cardiocirculatorie, respiratorie, de menţinere a diferitelor echilibre vitale şi de combatere a edemului cerebral poate prelungi puţin supravieţuirea. Recent s-au obţinut 2 vindecări, pe bolnavi cu diagnostic incomplet demonstrat, prin terapie intensivă foarte agresivă (inclusiv curarizare) şi prelungită. Deoarece rabia este o boală deseori autosterilizantă (virusul dispare spontan din creier, paralel cu atingerea unor titruri mari de anticorpi neutralizanţi, începînd cam din ziua a 7-a), există unele speranţe de perspectivă în obţinerea unor vindecări. Prognosticul ar putea fi ameliorat mai ales în rabia care apare la persoane vaccinate antirabic şi în cazurile cu incubaţie mai prelungită, demonstrînd o virulenţă redusă a virusului.

Imunoterapia pasivă cu imunoglobuline umane hiperimune sau ser antirabic pare justificată, dată fiind prezenţa viremiei, dar valoarea lor practică nu este dovedită.

În mod curent se urmăreşte doar reducerea suferinţelor bolnavului, prin sedarea sa puternică, deseori greu de obţinut cu dozele maxime permise din droguri izolate, dar realizabilă prin asocieri (opiacee, fenotiazine, cloral hidrat, scopolamină, diazepam etc.).

Profilaxia rabiei se face cel mai bine prin *combaterea rezervorului de virus:* combaterea vulpilor şi a animalelor de casă vagaboande, vaccinarea anuală a cîinilor etc. Personalul care îngrijeşte bolnavi de rabie va evita contactul cutanat şi mucos cu produsele patologice. Bolnavii sînt izolaţi şi declaraţi (grupa A). Incidenţa rabiei la persoanele muşcate de animale bolnave este — în lipsa profilaxiei — de 5—70%, risc care poate fi mult scăzut — prin mijloace specifice şi nespecifice — dar nu complet eliminat.

Măsura cu mult cea mai eficace, mai simplă şi nepericuloasă este *tratamentul corect imediat al plăgii* prin spălare abundentă cu soluţie de săpun 20% sau *Bromocet* soluţie 1%, aplicaţii de alcool etilic 50%, apă oxigenată, tinctură de iod. Plăgile muşcate nu se suturează (dacă au fost suturate se redeschid), se lasă să sîngereze şi apoi să se vindece secundar. Cauterizarea plăgilor nu mai este practicată.

Profilaxia specifică după muşcătură este grevată de unele complicaţii, fapt care pretinde mult discernămînt în indicaţia ei. Serul antirabic aplicat în primele 1—2 (3) zile este sigur eficient, dar el dă o protecţie scurtă, trebuind să fie asociat de multe ori

cu vaccinarea. Vaccinul are o eficiență încă discutabilă, mai ales în cazurile cu incubație mai scurtă de 10 zile, dar aplicarea sa este obligatorie în expunerile grave.

Criteriul cel mai bun de apreciere a riscului de îmbolnăvire și deci a tipului de imunizare oportun, este *istoricul mușcăturii*. Se deosebesc, schematic, următoarele situații:

Riscul foarte mare este sugerat de gravitatea mușcăturii (directă, profundă, multiplă, cu distrugeri de țesuturi, la extremitatea cefalică sau degete, netratată corect local) și de situația animalului mușcător (evident bolnav — clinic și prin teste de laborator — sau suspect a fi bolnav, decedat, ucis și neexaminat virusologic și histologic, dispărut, mușcături fără provocare). În aceste cazuri se aplică în primele 48—72 de ore ser antirabic purificat și concentrat, local (tampoane pe suprafața plăgii și infiltrații în jur) și intramuscular în doză de 40 U.I./kilocorp. Mai lipsite de efecte secundare sînt imunoglobulinele umane antirabice în doză de 20 U.I./kilocorp. A 2-a zi se începe vaccinarea (injecții subcutanate, periombilical) cu vaccin preparat pe creier de șoarece și inactivat cu betapropiolactonă. Se injectează zilnic 2 ml la adulți și 1 ml la copii mai mici de 10 ani, timp de 14 zile, făcînd cîte o injecție de rapel în ziua 24, 34 și 90 de la începutul terapiei (0,25 ml intradermic pe antebraț, în 2 puncte diferite).

Riscul mare inițial scade foarte mult dacă animalul supravegheat trăiește după 10 zile de la mușcătură, moment în care se poate întrerupe vaccinarea. La persoanele expuse profesional la infecție, se face vaccinarea profilactică cu 3 injecții intradermice cu 0,25 ml vaccin la 3 săptămîni interval, cu cîte un rapel anual, și controlul titrului de anticorpi. În caz de expunere manifestă, acestor persoane li se fac 3 rapeluri intradermice la 3 săptămîni interval.

Riscul este foarte mic în mușcăturile ușoare făcute prin îmbrăcăminte, în zgîrieturi sau contact indirect, în caz de tratament local corect sau de animal mușcător sănătos cunoscut, precum și în regiunile în care nu au existat de mult cazuri de rabie. În aceste situații nu se face profilaxie specifică. Fac excepție mușcăturile grave și cele de la cap și mîini, cazuri în care se administrează numai ser antirabic. Vaccinarea se practică doar dacă animalul se îmbolnăvește ulterior.

Accidentele severe postvaccinale sînt de tip polinevritic sau encefalomielitic și ele impun întreruperea vaccinării. *Incidentele locale și generale ușoare* permit de obicei continuarea vaccinării. Vaccinul preparat pe celule diploide umane pare să scadă foarte mult riscul actual de complicații care este cam de 1/2 000 (dintre care 15% mortale) și conferă protecția doar cu 3 injecții.

Bolnavii mușcați vor primi concomitent vaccin antitetanic și penicilină G timp de 4—5 zile, pentru profilaxia infecțiilor locale bacteriene.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Diagnosis and management of human rabies, Brit. med. J., 1975, *3*, 72.

Hattwick M. A., Weis T.T., Stechschulte C. J., Baer G. M., Gregg M. B. — Recovery from rabies. A case report, Ann. int. Med., 1972, *76*, 931.

Maier M. — Tollwut. Prophylaxe heute, Gelben Hefte, 1975, *15*, Heft 4, 172.

* * * — WHO expert committee on rabies. Sixth repport. WHO technical repport series, 523, 1973, Genève.

12.5. TETANOSUL

Tetanosul este o boală gravă, foarte rară actualmente în țara noastră, determinată de exotoxina produsă de *Clostridium tetani*.

Acesta este un bacil strict anaerob, care produce spori foarte rezistenți și se găsește în sol și în materiile fecale ale animalelor și omului. El poate pătrunde în organism prin plăgi cutanate sau mucoase (uter) murdărite cu produse care conțin spori (praf, pămînt, foarte rar instrumente). Dacă sînt realizate condiții de anaerobioză (plăgi profunde, cu distrugeri de țesuturi, sfacele, corpi străini, asocieri de bacterii aerobe), se produce o infecție locală cu secreție de exotoxină care, ajungînd pe cale circulatorie și nervoasă la măduvă și bulb, perturbă mecanismul de inervație reciprocă de la sinapsele medulare, determinînd apariția de contracturi musculare caracteristice, locale sau/și generalizate, continue și paroxistice.

Diagnosticul se pune pe criterii epidemiologice și clinice.

După 1—2 săptămîni de la infecție, rareori mai devreme, uneori însă și după cîteva luni, apar contracții musculare tonice, progresive (de obicei începînd cu musculatura feței: trismus, facies sardonic), ale deglutiției, ale mușchilor spinali (rigiditate a coloanei vertebrale), uneori ale mușchilor adiacenți porții de intrare.

În *tetanosul generalizat* contractura se intensifică timp de cîteva zile, cuprinde alte grupe musculare (torace, abdomen, membre) și se însoțește de paroxisme spastice dureroase, variat distanțate, declanșate de cele mai mici excitații mecanice, auditive, luminoase. Bolnavii sînt anxioși, iritabili, dar perfect conștienți. Spasmele laringiene și ale musculaturii respiratorii determină perioade de apnee tot mai severe, aspirația în laringe și trahee a secrețiilor faringiene, imposibilitatea tusei și a deglutiției ducînd la atelectazii, bronhopneumonii, deshidratare, denutriție. Relativ frecvent se produc tromboflebite și fracturi vertebrale decelabile doar radiologic. Poarta de intrare largă (uterină, sau ombilicală la nou-născut), vîrsta foarte mică sau mai mare de 50—60 de ani, incubația mai scurtă de 7 zile, generalizarea și apariția paroxismelor în mai puțin de 2 zile, frecvența și intensitatea mare a contracturilor paroxistice, intensitatea mare a contracturii tonice, a tulburărilor de deglutiție și respiratorii și a sindromului de hiperactivitate simpatică (tahicardie, aritmii cardiace, labilitate tensională, vasoconstricție periferică, transpirații profuze, febră mare) sînt *criterii de prognostic foarte grav*. În cazurile care supraviețuiesc, contracturile încep să scadă în 2—3 săptămîni, dar dispariția completă poate surveni abia după cîteva luni.

Tetanosul localizat prezintă doar contracturi tonice în grupele musculare din jurul plăgii tetanigene care pot persista săptămîni și luni, evoluția fiind benignă.

Tetanosul cefalic apare după plăgi la cap sau după otite supurate. El are o incubație de 1—2 zile, se însoțește de paralizii ale nervilor cranieni III, IV, VII, IX, X, XII, mai ales facialul (tetanosul Rose) și uneori se generalizează. Prognosticul este nefavorabil.

Mortalitatea generală în tetanos este de 25—55%, destul de puțin influențată de terapie, mult mai mare la vîrstele extreme.

Boala poate fi confundată cu intoxicația cu stricnină sau fenotiazine, cu

artritele temporomandibulare, isteria, rabia ș.a.

Metodele nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul. L.C.R. este normal. Uneori se poate izola *Clostridium tetani* din plagă, dar identificarea sa precisă este dificilă.

Tratamentul tetanosului este în primul rînd *nespecific*, prin metode complexe, nuanțate și combinate pe parcurs în funcție de forma clinică. El poate fi aplicat satisfăcător doar în unități corespunzător dotate tehnic. *Obiectivul principal* este *menținerea bolnavului în viață pînă la eliminarea spontană a toxinei.*

Micile îngrijiri sînt de cea mai mare importanță. Ele constau în evitarea excitațiilor externe care pot declanșa contracții paroxistice (cameră cu lumină scăzută, liniște, cît mai puține injecții), aspirarea secrețiilor faringiene, hidratarea și alimentarea suficiente (cu precauții pentru evitarea aspirației conținutului bucofaringian în trahee, preferabil prin sondă nazogastrică, la nevoie chiar prin gastrostomie), menținerea tranzitului intestinal și a igienei tegumentelor, poziționarea corectă și schimbarea periodică a poziției. Riscul de tromboflebite poate fi scăzut prin administrarea de acid acetilsalicilic 0,5—1 g, sau *Persantin* 200 mg/24 ore. Este obligatorie *supravegherea continuă*, pentru a se putea aplica de urgență metodele terapeutice necesare fazei evolutive respective. În permanență trebuie să se găsească la îndemînă, pentru tratarea promptă a episoadelor asfixice, un depărtător de mandibulă, dispozitive de administrare a oxigenului, medicamente relaxante și trusa de traheostomie. Personalul trebuie să cunoască tehnica respirației gură la gură și pe acela a masajului cardiac extern.

Tratamentul sedativ și miorelaxant constituie baza terapiei medicamentoase. Se urmărește o sedare medie a bolnavului, care să reducă contracturile, fără a deprima excesiv psihicul și centrii respiratori. Sedarea de bază se face cu diazepam intravenos/intramuscular, 1,5—6 mg/kilocorp/24 ore (are și efect miorelaxant) sau clordiazepoxid *(Napoton)* peroral 15—20 mg/kilocorp/24 ore, la care se poate asocia cloralhidrat în clisme 6—10 g/24 ore, fenobarbital intramuscular 400—800 mg/24 ore, clorpromazină *(Plegomazin)* 50—100 mg/24 ore, sau petidină *(Mialgin)* 100—300 mg/24 ore intramuscular/intravenos (pentru adulți). Contracțiile paroxistice severe pot fi atenuate prin injectarea imediată, intravenos, de 10—20 mg diazepam.

Terapia intensivă respiratorie este indicată doar în cazurile severe, în funcție de criteriile citate anterior. Ea este foarte complicată, include riscuri suplimentare pentru bolnav (în special infecții bacteriene secundare, dezechilibre funcționale diverse, complicații pulmonare neinfecțioase) și nu ameliorează semnificativ rezultatele. Prin mijloacele terapeutice citate anterior, corect aplicate, această terapie poate fi deseori evitată. Condusă de un specialist în terapie intensivă, ea cuprinde succesiv: traheostomia, alimentarea pe sondă nazogastrică sau prin gastrostomie, curarizare și ventilație asistată sau controlată.

Tratamentul etiologic are un rol secundar, dar trebuie totuși întotdeauna aplicat de la început. Se face *tratamentul focarului tetanigen* prin excizarea chirurgicală, cînd este posibil, sau măcar debridarea țesuturilor devitalizate și îndepărtarea corpilor străini, după administrare de antitoxină local (10 000 U.I.) și pe cale generală. Cînd poarta de intrare este uterină, nu este

indicată histerectomia. Toxina fixată pe țesutul nervos nu mai poate fi desprinsă medicamentos, dar cea încă circulantă poate fi neutralizată cu *ser antitetanic heterolog* 5 000—50 000 U.I. la adult și 2 000—15 000 U.I. la copil. Injectarea se face — cu precauțiile necesare (vezi Imunizarea pasivă în terapia și profilaxia bolilor infecțioase) — jumătate din cantitate intravenos și restul intramuscular, în administrare unică. *Imunoglobulinele antitetanice umane*, injectate intramuscular 3 000—6 000 U.I., au avantajul lipsei de reacții alergice. După cîteva zile se începe *imunizarea activă*, cu schema clasică, deoarece tetanosul nu imunizează bolnavul. Penicilina G 2 000 000 U.I. sau tetraciclina 2 g/24 ore, timp de 7 zile, au acțiune pe *Clostridium tetani*, fiind indicate mai ales atunci cînd focarul nu este abordabil chirurgical.

Recent s-au comunicat rezultate foarte bune — dar încă insuficient controlate — prin adăugarea unei injecții intrarahidiene de ser antitetanic heterolog 200 U.I. (la bolnavii mai mari de 16 ani), după o foarte bună sedare și începerea unei terapii (preferabil i.v.) cu betametazon 16—24 mg (echivalent cu hemisuccinat de hidrocortizon 400—600 mg sau prednison 100—150 mg).

Complicațiile infecțioase secundare nu pot fi prevenite cu antibiotice, dar ele vor fi tratate cu acestea atunci cînd s-au constituit.

Profilaxia se face în condiții excelente prin *vaccinarea întregii populații cu anatoxină tetanică purificată și adsorbită* (ATPA). *Primovaccinarea se face la copii* cu trivaccin (Di-Te-Per) la vîrsta de 3—9 luni cu 3 doze de 0,5 ml intramuscular — administrate la 4 săptămîni interval. Se fac apoi 2 rapeluri de cîte 0,5 ml Di-Te-Per, după 6—9 luni și apoi după 18—24 luni, urmat de un rapel cu Di-Te după 3—4 ani. *Primovaccinarea la adulți* se face cu 0,5 ml ATPA, urmînd alte 2 injecții cu cîte 0,5 ml la interval de o lună și 1 an. La fiecare 5—10 ani, și în caz de producere a unei plăgi tetanigene la mai mult de 1 an după ultimul rapel, se fac rapeluri cu cîte 0,5 ml ATPA. Gravidele vor fi vaccinate, sau vor primi rapel, în luna a VI-a.

Toate plăgile, în special cele posibil tetanigene, vor fi corect tratate chirurgical, metodă de foarte mare eficiență chiar la nevaccinați și fără imunizare pasivă, dacă este aplicată în primele 6 ore. În cazul unor plăgi tetanigene la persoane nevaccinate, cu plăgi multiple, sau aflați în stare de șoc, se face *profilaxia pasivă* cu imunoglobuline antitetanice umane 250—500 U.I. intramuscular (protecția durează 4 săptămîni), sau — în lipsa lor — cu ser antitetanic heterolog 5 000 — 10 000 U.I. (protecția durează 2 săptămîni la prima administrare și mai puțin în caz de repetare a aceluiași ser heterolog). Se asociază și profilaxia cu penicilină sau tetraciclină pe timp de o săptămînă. Concomitent, se vaccinează complet bolnavul cu schema amintită, sau cu una rapidă (ATPA, 3 injecții intramuscular de 0,5 ml la 15 zile interval, rapel la o lună și 1 an).

Tetanosul se declară nominal (grupa A). Nu sînt necesare măsuri de izolare și de dezinfecție.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Sanders R. K. M., Martyn B., Joseph R., Peacock M. L. — Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus, Lancet, 1974, *1*, 974.

Smith J. W. G., Laurence D. R., Evans D. G. — Prevention of tetanus in wounded., Brit. med. J., 1975, 3, 453.
Weinstein L. — Tetanus, New Engl. J. med., 1973, 289, 1 293.

12.6. BOTULISMUL

Botulismul este o intoxicație rară, uneori foarte gravă, cu toxine produse de *Clostridium botulinum* în alimentele contaminate, și care are manifestări neurologice accentuate.

C. botulinum, bacterie strict anaerobă, care produce spori rezistenți la fierbere, este larg răspîndit în sol și poate contamina alimente vegetale sau animale (mai ales cele semiconservate acasă) care pot avea aspect organoleptic normal sau alterat. Aici el secretă exotoxine termolabile extrem de puternice, de 6 tipuri antigenice diferite (A—E), dintre care tipurile A, B și E produc boala la om. Toxina, rezistentă la proteoliză, este rapid absorbită în stomac și intestinul superior, dar poate persista mai îndelungat în intestinul inferior și colon, determinînd uneori o incubație și evoluție prelungită. Locul principal de acțiune este placa terminală a diferiților nervi motori cranieni și periferici. Rareori toxina este resorbită din plăgi infectate secundar cu *C. botulinum*. Boala apare uneori în mici focare epidemice, la persoane care au consumat același aliment.

Diagnosticul prezumtiv se pune pe criterii epidemiologice și clinice.

La 12—36 de ore (rar 1—2 săptămîni) după ingestia alimentului contaminat, apar grețuri, vărsături, amețeală, astenie, uscăciunea mucoaselor. Concomitent, sau după 1—2 zile, apar diverse paralizii: oculare (diplopie, strabism, tulburări de acomodare la distanță, midriază), faringolaringiene (tulburări de deglutiție și fonație, dizartrie), periferice (musculatura respiratorie, cea proximală a membrelor, cu reflexe osteotendinoase conservate, cea a gîtului ș.a.), pe sistemul nervos vegetativ (meteorism, constipație, glob vezical). Insuficiența respiratorie paralitică și obstructivă poate duce rapid la moarte. În cazurile favorabile, ameliorarea se produce în cca o săptămînă, dar unele pareze pot persista săptămîni și chiar luni. Psihicul nu este afectat.

Foarte rar, botulismul poate apărea la sugari unde diagnosticul este sugerat de: slăbiciune inexplicabilă, tulburări de deglutiție, constipație, ptozis, scădere a reflexului fotomotor, stop respirator.

Boala poate fi confundată cu encefalomielitele, poliomielita, poliradiculonevritele, scleroza multiplă, tumorile cerebrale, diversele intoxicații exogene.

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului antigenic se fac prin injectarea unor porțiuni din alimentul contaminat, materii fecale sau ser sanguin, intraperitoneal la șoareci neprotejați, și la alții protejați cu antitoxine A, B, E. În 24 de ore, animalele neprotejate cu serul corespunzător mor. *C. botulinum* poate fi cultivat din alimentele contaminate.

Terapia specifică, de eficiență contestată, se face prin administrarea intravenos și intramuscular de urgență, cu precauțiile clasice, a 100 000 — 200 000 U.I. ser antibotulinic polivalent (A, B, E), chiar dacă bolnavul este depistat mai tîrziu (cu efecte mult mai reduse în acest caz), deoarece toxina poate persista pînă la 30 zile în circulație.

La aceasta se adaugă clisme și purgative pentru îndepărtarea toxinei rămasă în tubul digestiv.

În cazurile grave, cu insuficiență respiratorie, se aplică măsuri de terapie

intensivă (aspirații de secreții faringiene, drenaj postural, traheostomie, respirație asistată etc.), hrănire și hidratare parenterală.

Guanidina hidroclorică 15—35 mg/kilocorp/24 ore timp de 5—15 zile pare să dea rezultate favorabile prin acțiunea ei pe joncțiunea neuromusculară.

Bolnavii sînt declarați nominal (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Merson M. J., Dowell V. R. — Epidemiologic, clinical and laboratory aspects of wound botulism, New Engl. J. med., 1973, *289*, 1 005.

Sudre Y., Becq-Giraudon B., Boutaud Ph. — Le botulisme. Conduite thérapeutique à propos de 36 cas, Sem. Hôp. Paris, 1975, *51*, 807.

12.7. POLINEVRITELE INFECȚIOASE

Mono- și polinevritele sînt un capitol de patologie foarte eterogen ca etiopatogenie, aspect clinic și prognostic. Ele au în comun lezarea — inflamatorie sau prin alte mecanisme — a trunchiurilor nervoase într-un anumit sector, de la emergența lor din măduvă și trunchiul cerebral pînă la periferie, cu apariția de tulburări motorii și/sau senzitive. Relativ frecvente la toate vîrstele, uneori foarte grave, aceste boli pun grele probleme de diagnostic și de terapie. Precizarea etiologiei are mare importanță, permițînd în unele cazuri o terapie cauzală eficientă.

Cîteva nevrite au o *legătură directă cu anumite infecții* (difteria, lepra, sifilisul, mononucleoza infecțioasă, herpesul zoster, meningita tuberculoasă, oreionul, unele infecții cu enterovirusuri, micoplasme etc.).

Altele, mai numeroase, *sînt asociate cu unele infecții, dar legătura dintre ele este încă obscură* în parte (gripa și alte viroze respiratorii, hepatitele virale, febra tifoidă, rujeola, rubeola, varicela, scarlatina, febra tifoidă).

Poliradiculonevrita Guillain-Barré apare uneori după *diferite infecții acute care au posibil un rol complex patogenic*, poate și prin activarea unui virus latent.

Alt grup, în sfîrșit, sînt *complicații ale unor imunizări active* (contra poliomielitei, rabiei, variolei, pertussis) sau pasive (boala serului).

Numeroase alte nevrite sînt de *etiopatogenie neinfecțioasă:* toxică exogenă (alimente, medicamente și alte toxice organice și anorganice), toxică endogenă-metabolică (porfirie, diabet, uremie, avitaminoze, graviditate, amiloidoză etc.), neoplazică (cancere, hemopatii maligne, gamopatii), colagenotică (poliarterita nodoasă), vasculară (ateroscleroza), mecanică (traumatisme, discopatii), genetică, asociate cu boli de etiologie necunoscută (sarcoidoza) ș.a.m.d.

Peste 50% din cazuri rămîn încă de *etiopatogenie nedeterminabilă.*

Diagnosticul parcurge de obicei 2 etape.

Prima etapă este a *diagnosticului de boală* (nevrită), prin depistarea tulburărilor motorii și/sau senzitive care respectă distribuția topografică a unuia sau mai multor nervi afectați. Într-una sau mai multe grupe musculare, simetric sau asimetric, staționar sau progresiv ca intensitate și distribuție topografică, apar una sau mai multe din manifestările: slăbiciune musculară, pareze sau paralizii, mai frecvent distale și în membrele inferioare, atrofii,

parestezii, dureri spontane sau la comprimarea maselor musculare, tulburări ale sensibilității superficiale și profunde. Reflexele osteotendinoase din teritoriile afectate sînt abolite, cele cutanate pot fi prezente. Sfincterele nu sînt afectate de obicei.

Grave sînt formele de polinevrite ascendente (tip Landry) și cele care produc de la început paralizii respiratorii sau faringolaringiene.

Diagnosticul de nevrită poate fi dificil în unele forme pur senzitive (algiile și paresteziile putînd fi confundate cu reumatisme diverse, tulburări funcționale psihice etc.) sau pur motorii (confuzie cu mielitele, miopatiile ș.a.). În afara manifestărilor de nevrită, se asociază uneori și manifestări din partea altor segmente ale sistemului nervos, măduvă, bulb etc. (de exemplu, în accidentele postvaccinale).

Unele *examene nespecifice de laborator și paraclinice* pot ajuta diagnosticul de nevrită. L.C.R. are deseori proteinele variat crescute și uneori ușoară creștere a numărului de leucocite în radiculite, dar este normal în nevritele periferice. Electromiografia și examenul electric al nervilor periferici permit diferențierea de miopatii și mielite. Colaborarea cu neurologul este indispensabilă.

Într-a doua etapă se urmărește *stabilirea etiopatogeniei*. Ancheta epidemiologică, anamneza și examenul clinic obiectiv general, amănunțit și complet, sînt premisele care permit o primă orientare etiologică, precum și selectarea investigațiilor de laborator cele mai indicate.

Unele *constelații de manifestări neurologice și extraneurologice* sugerează anumite etiologii.

Poliradiculonevrita Guillain-Barré, stabilizată sau ascendentă tip Landry, este caracterizată printr-o evoluție acută cu paralizii, uneori relativ simetrice, care apar în membrele inferioare și se pot extinde în cîteva zile în mușchii trunchiului, ai membrelor superioare și apoi ai craniului, antrenînd uneori disfuncții grave respiratorii, ale deglutiției și fonației. În teritoriile nervoase afectate există de obicei parestezii, mai rar tulburări ale sensibilității profunde. Modificările L.C.R. sînt aproape constante: disociație citoalbuminorahică (număr de celule normal sau foarte puțin crescut, albuminorahie crescută). În cazurile în care nu survine moartea prin insuficiență respiratorie, se produce întotdeauna o vindecare completă în cîteva săptămîni sau luni (sau peste mai mult de un an). Etiologia este de cele mai multe ori obscură, posibil infecțioasă sau postinfecțioasă. Un număr redus de cazuri sînt întîlnite tardiv după difterie (polinevrita periferică apare la 4—8 săptămîni după paraliziile laringofaringiene inițiale), sau în cursul mononucleozei infecțioase, hepatitelor acute virale (excepțional) sau al unor boli neinfecțioase (poliarterita nodoasă, porfiria, unele intoxicații exogene, cum este aceea cu fosfat de triortocresil ș.a.).

Mono- sau polinevrite asimetrice pot fi produse de diverse infecții.

Nevritele difterice pot surveni în 3 perioade diferite ale bolii. În *perioada proximală*, care începe din ziua a 2-a—a 5-a de la apariția difteriei faringiene și mai ales a celei laringiene, pot apărea paralizii ale vălului și faringelui (voce nazonată, refluarea lichidelor pe nas, tulburări de deglutiție). Nevritele apar însă mai frecvent în *perioada intermediară* (săptămîna a 2-a—a 6-a), cînd se pot instala paralizii oculare (ale mobilității globilor oculari și ale acomodării), dar și paralizii ale oricărui nerv

periferic (membre, muşchi intercostali, diafragm — cu tulburări respiratorii). Toate aceste nevrite sînt aproape exclusiv motorii şi se însoţesc de tulburări cardiovasculare. Nevritele membrelor periferice apar uneori într-o *perioadă tardivă*. La 2—3 luni şi chiar mai tîrziu după infecţia difterică pot apărea diverse paralizii care progresează lent sau — excepţional — foarte rapid (tip Landry), uneori hiperestezie sau anestezie „în mănuşă" sau „în ciorap" şi — deseori — disociaţie citoalbuminorahică. Toate aceste paralizii retrocedează complet, rapid sau doar în multe luni. Diagnosticul etiologic este ajutat de prezenţa anterioară, uneori foarte îndepărtată, a difteriei care trebuie atent cercetată în orice polinevrită. Etiologia poate fi uneori determinată prin găsirea *Corynebacterium diphteriae* toxigen în faringe, chiar după mai multe săptămîni, în cazurile netratate cu antibiotice (vezi Difteria).

Nevrita zosteriană este iniţial exclusiv senzitivă. Cu cîteva zile înainte de apariţia placardului veziculos cu distribuţia nervoasă caracteristică, apar hiperestezii sau dureri vii în teritoriile ganglionilor spinali afectaţi. Uneori pot apărea şi pareze/paralizii, mai ales în zona oftalmică, care se poate însoţi de paralizie facială (sindromul Ramsay Hunt). Nevralgiile postzosteriene sînt uneori foarte accentuate şi prelungite pe săptămîni sau luni.

Nevritele leproase (senzitive, cu evoluţie subacută-cronică) sînt deseori prima expresie a bolii. Pe o mică zonă de piele se constată o scădere apoi dispariţia sensibilităţii, succesiv la temperatură, la atingere şi apoi la durere. Ulterior, apar modificări sugestive ale pielii respective: macule hipopigmentate, net delimitate, cu evoluţie centrifugă, distribuite asimetric, în *lepra tuberculoidă*, sau macule depigmentate, papule, noduli, difuz conturaţi, pe faţă (facies leonin), urechi, coate, genunchi etc., deseori distribuite simetric, obstrucţie nazală, laringită, în *lepra lepromatoasă*.

Ulterior, în ambele forme, dar mai ales în cea tuberculoidă, sînt afectaţi mai mulţi nervi periferici sau cranieni. Trunchiurile lor se îngroaşă, devenind palpabile, apar dureri şi anestezii accentuate, atrofii, contracturi, tulburări trofice importante (ulcere atone, amputaţii spontane). Diagnosticul etiologic este confirmat prin evidenţierea microscopică a *Mycobacterium leprae*, mai uşor în forma lepromatoasă, în secreţiile sau gratajul de mucoasă nazală sau în biopsii cutanate sau nervoase.

Paralizia facială este cea mai frecventă paralizie a omului. De cele mai multe ori este de etiologie idiopatică. Uneori etiologia poate fi determinată, ea fiind infecţioasă (otomastoidită, nevrită zosteriană sau cu alt virus) sau neinfecţioasă (traumatism, spasm vascular, tumori). De cele mai multe ori este afectat trunchiul nervos, în preajma orificiului stilomastoidian (paralizia Bell). În cîteva ore întreaga musculatură facială este paralizată unilateral, fanta palpebrală rămîne deschisă, uneori dispare gustul în 2/3 anterioare ale limbii şi există uşoară pleiocitoză în L.C.R. Aproape întotdeauna se produce o vindecare totală în cîteva săptămîni.

Tratamentul de bază al polinevritelor infecţioase — cu excepţia leprei — *este nespecific*.

Durerile sînt combătute prin aplicaţii umede, calde, acid acetilsalicilic, *Algocalmin*, antinevralgice, la nevoie opiacee sau succedanee. Neurolepticele (clorpromazina, levomepromazina) dau rezultate bune în durerile şi paresteziile

greu localizabile, iar timolepticele (imipramina — *Antideprin)* în durerile bine localizate.

Prednisonul grăbește vindecarea paraliziei faciale idiopatice dacă este aplicat în primele 3 zile. În poliradiculonevrita Guillain-Barré, forme ușoare și medii, el prelungește durata bolii, iar în formele severe este ineficace. Pare să dea unele rezultate în formele recidivante.

Vitaminele sînt indicate doar în avitaminoze, ele fiind ineficace în polinevritele infecțioase.

Micile îngrijiri sînt extrem de importante în toate cazurile severe. Bolnavii trebuie alimentați și hidratați corect și li se conferă o poziție confortabilă, schimbată periodic. Se asigură tranzitul intestinal și diureza, se previn escarele, tromboflebitele, infecțiile secundare. În paraliziile faciale, pleoapele paralizate se mențin închise în cursul somnului.

Paraliziile respiratorii și ale deglutiției necesită o terapie intensivă respiratorie adaptată la caz: aspirație a secrețiilor faringiene, drenaj postural, traheostomie, respirație asistată/controlată și măsuri de menținere a diverselor echilibre fiziologice perturbate (hemodinamic, hidroelectrolitic, acido-bazic etc.).

În faza de remisiune se face o terapie complexă de recuperare funcțională.

Polinevritele difterice vor fi tratate cu ser antidifteric doar dacă se instalează curînd după infecție, și atunci cu eficacitate mică. În cazul persistenței *Corynebacterium diphteriae* în faringe, se va face sterilizarea cu penicilină G sau eritromicină aplicate timp de 10—14 zile.

Lepra este tratată cu sulfone *(Dapsone)* 50 mg (la adult), o dată pe săptămînă, timp de ani.

Profilaxia în lepră și difterie se face prin izolare și declarare obligatorie (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Aetiology of Bell's palsy, Brit. med. J., 1971, *4*, 2.

Godall J. A. și colab. — Effect of corticosteroids on course of Guillain-Barré syndrome, Lancet, 1974, *1*, 524.

H.E. — Behandlung der Polynevritiden. Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 442.

* * * — Relapsing polyneuropathy and corticosteroids. Brit. med. J., 1971, *1*, 62.

12.8. ABCESUL CEREBRAL

Abcesul cerebral este o complicație gravă, apărută cel mai frecvent ca urmare a unor supurații cronice otice, mastoidiene sau sinuzale, alteori după supurații pulmonare, cardiopatii congenitale cu șunt dreapta-stînga, septicemii, plăgi craniene. Etiologia este variată, incluzînd mai ales bacteriile piogene (stafilococi, pneumococi, streptococi) și mai rar infecțiile cu bacterii enterale, anaerobe sau mixte. La intervenția chirurgicală sau la necropsie, unele abcese sînt sterile. Ele pot fi localizate oriunde în creier, dar mai frecvent în lobul temporal.

Diagnosticul clinic este prezumtiv. *Fenomenele infecțioase generale* pot preceda sau însoți evoluția, dar, atunci cînd se produce încapsularea abcesului, ele dispar.

Suspiciunea — care constituie 50% din asigurarea diagnosticului — este dată de apariția, în cazul bolilor favorizante amintite, a unor *fenomene de hipertensiune intracraniană:* cefalee, vărsături, bradicardie, hipertensiune arterială, tulburări de ritm respirator,

de somn, de memorie, edem, apoi stază papilară etc. Suspiciunea crește mult dacă apar *semne de focar cerebrale* (convulsii, paralizii, modificări de reflexe, hemianopsie etc.) sau *cerebeloase* (dismetrie, ataxie etc.), *precum și modificări moderate ale L.C.R.* (creșterea celulelor nucleate și a proteinelor). Evoluția este subacută, rareori cronică, de obicei foarte gravă.

Boala poate fi confundată cu encefalitele, tromboflebitele cerebrale, empiemele subdurale, procesele neinfecțioase înlocuitoare de spațiu cerebral (tumori, hematoame etc.).

Explorările paraclinice, neurologice și neurochirurgicale, ca EEG, encefalografia gazoasă, dar mai ales arteriografia, scintigrafia sau tomografia axială computerizată confirmă de obicei existența unui proces înlocuitor de spațiu cerebral, dar doar puncția sau intervenția chirurgicală confirmă etiologia supurativă. Colaborarea cu specialistul neurolog, otorinolaringolog, neurochirurg și bacteriolog (frotiuri și culturi aerobe și anaerobe din puroi) este indispensabilă.

Tratamentul trebuie adaptat la fiecare caz în parte.

În cazurile incipiente se face de urgență asanarea chirurgicală a eventualei supurații otomastoidiene pînă la *dura mater* și tratament masiv cu antibiotice selecționate după bacteriile găsite în puroiul respectiv, sau în asocieri care includ de obicei gentamicina și lincosanide sau metronidazol. Concomitent se aplică tratamente de combatere a edemului cerebral (manitol și/sau furosemid intravenos etc.). Această atitudine poate duce la vindecare, sau doar la mascarea evoluției ulterioare. De cele mai multe ori este necesară terapia neurochirurgicală: puncționarea abcesului cu instilare locală de gentamicină, drenaj și ulterior excizie (posibilă uneori de la început în abcesele încapsulate).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Brain abscess, Brit. med. J., 1975, *3*, 504.

Paillas J. E., Peragut J. C., Ugarte S. — Les abcès du cerveau au cours des cardiopathies congénitales. À propos de 12 cas opérés. Revue de la littérature, Sem. Hôp. Paris., 1976, *52*, 1 129.

12.9. EMPIEMUL SUBDURAL

Denumit greșit și abces (el este în realitate o supurație a spațiului situat între *dura mater* și arahnoidă), empiemul subdural apare ca o complicație a sinuzitelor, mai rar a meningitelor sau septicemiilor, de obicei la persoane de 10—20 de ani. Supurația este produsă mai frecvent de streptococi și de anaerobi stricți.

Diagnosticul este sugerat de apariția, în cadrul unei acutizări a unei sinuzite sau mastoidite cronice, cu fenomene infecțioase generale (febră, leucocitoză etc.), a manifestărilor: cefalee accentuată, convulsii jacksoniene, hemiplegie, sindrom meningian cu L.C.R. cu modificări inflamatorii de vecinătate (steril, cu cîteva sute de limfocite și polinucleare/mmc, cu proteinele crescute la 100—400 mg/100 ml). Puncția rahidiană poate fi periculoasă, declanșînd uneori, în următoarele 8—12 ore, o hernie transtentorială. Netratată, boala evoluează foarte grav, ducînd în cîteva zile la comă și moarte.

Arteriografia carotidiană, scintigrafia și tomografia axială computerizată pot preciza localizarea supurației, permițînd puncționarea, exame-

nul bacteriologic al puroiului şi orientarea intervenţiei chirurgicale.

Tratamentul constă în drenaj chirurgical asociat cu antibioticoterapie generală (penicilina şi cloramfenicolul par cele mai indicate) şi eventual locală (gentamicină).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Nova et vetera, Lancet, 1976, *1*, 676.

12.10. ABCESUL EXTRADURAL

El este produs de obicei de o osteomielită craniană, consecinţă a unor infecţii, de obicei cronice, otice sau sinuzale.

Diagnosticul este sugerat de prezenţa, în cadrul unor manifestări infecţioase generale reduse, a unei dureri sinuzale sau otice persistente, care însoţeşte scurgerile purulente respective. Foarte rar se produc paralizii de nervi cranieni, convulsii, modificări de L.C.R.

Examenul ORL, radiografiile craniene, uneori explorările paraclinice neurochirurgicale pot confirma diagnosticul.

Terapia este de drenaj chirurgical asociat cu antibioticoterapie sistemică (de obicei oxacilină şi gentamicină).

12.11. TROMBOFLEBITELE INTRACRANIENE

Tromboflebitele intracraniene, supurate sau aseptice, sînt urmarea unor infecţii locale adiacente (ale feţei, cum este stafilococia buzei superioare sau a nasului, ale sinusurilor, urechii, mastoidei), ale unor infecţii locale situate la distanţă (postoperatorii, sau mai ales ale sferei genitale feminine), ale unor infecţii sistemice (septicemii, endocardite), sau ale unor boli neinfecţioase (cardiopatii congenitale, policitemie etc.). Ele interesează mai frecvent sinusul lateral sau cavernos, dar şi alte vene de dimensiuni variabile.

Diagnosticul este pus clinic, pe manifestările indirecte, deseori cu un grad mic de certitudine.

Importantă este depistarea bolilor favorizante amintite anterior şi a unui sindrom infecţios general, de obicei cu febră mare, oscilantă sau intermitentă, cu frisoane, pe fondul cărora apar manifestările neurologice.

Tromboflebita sinusului lateral apare de obicei în cadrul unor otomastoidite cronice, neglijate, uneori chiar latente. Mastoida este tumefiată, dureroasă la presiune, cu venele dilatate. Bolnavul are cefalee, vertije, acufene, uneori induraţia dureroasă a jugularei interne, edem papilar. Testul Queckenstedt este pozitiv (presiunea L.C.R. nu creşte) la comprimarea jugularei, unilateral, de aceeaşi parte, şi negativ (presiunea L.C.R. creşte) la comprimarea jugularei controlaterale.

Tromboflebita sinusului cavernos apare mai ales după infecţiile orbitei, nazofaringelui sau sfenoidului. Caracteristice sînt chemozisul, proptoza (propulsia globului ocular), edemul palpebral şi paraliziile nervilor III, IV, V (ramura oftalmică) şi VI. Uneori fenomenele se bilateralizează.

Alte tromboflebite pot produce simptome foarte puţine: convulsii, sau diverse semne de focar, în funcţie de topografia lor.

L.C.R. este normal sau uneori uşor xantocrom.

Terapia tromboflebitelor se adresează în primul rînd infecţiei iniţiale

care trebuie eradicată urgent cu antibiotice judicios alese şi la nevoie şi chirurgical, după amendarea fenomenelor cerebrale. La aceasta se adaugă tratamentul edemului cerebral (manitol sau/şi furosemid intravenos), hidratarea, alimentarea, menţinerea echilibrelor fiziologice. Asocierea anticoagulantelor poate avea efecte favorabile.

12.12. ABCESUL EPIDURAL SPINAL

Această supuraţie gravă este urmarea unei infecţii cutanate de vecinătate (furunculoză), a unei metastaze hematogene produse în cursul unei bacteriemii sau septicemii sau a unor traumatisme locale (puncţii, accidente etc.).

Ea poate afecta doar spaţiul epidural sau poate fi însoţită de osteomielită vertebrală adiacentă. Este produsă de obicei de stafilococi, dar uneori şi de alte bacterii, inclusiv *M. tuberculosis*, sau fungi.

Diagnosticul se pune în prezenţa unui sindrom infecţios general asociat cu dureri vertebrale şi de tip radicular. După cîteva zile / săptămîni se instalează rapid un sindrom de mielită transversă (paraplegie cu anestezie în acelaşi teritoriu, reflexe osteotendinoase abolite, tulburări sfincteriene), care realizează aspectul de „şoc spinal“. L.C.R. are modificări inflamatorii de vecinătate: este steril, conţine cîteva sute de limfocite şi polinucleare/mmc, proteine 100—400 mg/100 ml. Testul Queckenstedt este pozitiv.

Mielografia de urgenţă confirmă compresia medulară şi orientează terapia chirurgicală.

Terapia trebuie aplicată urgent, înainte ca leziunile medulare să fie ireversibile. Se combină laminectomia şi drenajul cu antibioticoterapia orientată după examenul bacteriologic al puroiului extras.

13

BOLILE INFECȚIOASE ERUPTIVE

Un număr limitat de boli infecțioase specifice (monoetiologice) sînt însoțite constant de erupții generalizate caracteristice care constituie una din manifestările lor majore și ușurează mult diagnosticul clinic: scarlatina, rujeola, rubeola, eritemul infecțios, varicela-zoster, vaccina, variola, tifosul exantematic, febra butonoasă ș.a. Investigațiile de laborator servesc aici de obicei la confirmarea diagnosticului clinic.

Alte numeroase boli infecțioase mono- sau plurietiologice sînt însoțite inconstant de erupții, în general discrete, variate de la un caz la altul, necaracteristice, tranzitorii, care uneori ușurează, dar alteori complică diagnosticul: mononucleoza infecțioasă, enterovirozele, leptospirozele, febra tifoidă, septicemiile ș.a. Investigațiile de laborator sînt adesea în acest caz singurele care permit precizarea diagnosticului etiologic.

În cursul diverselor terapii apar uneori erupții medicamentoase imediate sau tardive, de tip boala serului, în general ușor de recunoscut prin caracterul lor alergic și dispariția de obicei promptă după întreruperea medicamentului respectiv.

Numeroase boli febrile neinfecțioase pot fi uneori însoțite de manifestări cutanate sugestive sau atipice: hemopatiile maligne, bolile de țesut conjunctiv, vasculitele, granulomatozele ș.a. Doar explorările de laborator, mai ales cele hematologice, imunologice și histologice, permit aici precizarea diagnosticului.

13.1. SCARLATINA

Scarlatina este produsă de *Streptococcus pyogenes* betahemolitic grupa A posesor de toxină eritrogenă. Ea apare sporadic sau epidemic, de obicei la copii.

Diagnosticul clinic se pune de obicei ușor pe incubația scurtă (2—5 zile), debutul brusc cu febră, vărsături, dureri faringiene, prezența unei angine intens hiperemică sau pultacee, cu adenită cervicală și instalarea după

12—72 ore a exantemului, fin papulos, aspru la palpare, uneori și microveziculos, pruriginos. El apare mai întîi și este mai intens pe gît, axile, plicile cotului, cuprinzînd repede și trunchiul și extremitățile. La plici se pot vedea dungi hemoragice (semnul Grozovici-Pastia). Faciesul este congestionat, cu o paloare circumorală. Limba, intens saburală la început, începe să se descuameze în zilele următoare, devenind roșie pe vîrf și margini și ajungînd ulterior la aspectul „zmeuriu" (roșie intens și cu papilele proeminente). După 4—7 zile, febra scade, erupția se stinge (păstrînd uneori niște microcruste hematice în urma gratajului) și apare o descuamație proporțională cu intensitatea erupției, fină, furfuracee pe trunchi și membre, în lambouri la degete, palme și plante.

Complicațiile septice (otite medii, sinuzite, adenoflegmoane) sînt rare. Deseori apare în cursul bolii o nefrită toxică tranzitorie, benignă. Cazurile de scarlatină toxică, malignă (stare generală alterată, erupție foarte intensă, cianotică, vărsături accentuate, hemoragii, convulsii, confuzie, comă) sînt foarte rare. Cele mai importante sînt complicațiile imunologice tardive (săptămîna a 2-a—a 3-a): glomerulonefrita difuză acută, reumatismul acut poststreptococic, endomiocardita, purpura, reluarea febrei însoțită de adenite („boala a 2-a").

Investigațiile de laborator utile sînt: leucograma (leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă și eozinofilă), izolarea streptococilor betahemolitici grupa A din exsudatul faringian și creșterea titrului ASLO (tardiv, în convalescență).

Terapia de bază este cu penicilină, aplicabilă după mai multe scheme, acoperind minimum 10 zile: penicilină G i.m., 800 000—1 600 000 U.I./24 ore la 6—12 ore interval, *Efitard* i.m. 2 fiole de 400 000 U.I. la adulți și o fiolă la copiii sub 12 ani / 24 de ore, penicilină V. p.o., pe nemîncate, 1 000 000 U.I. la adulți, 400 000—600 000 U.I. la copii, *Moldamin* i.m. 1 200 000 U.I. la adulți și 600 000 U.I. la copii, la 3—4 zile interval. Bolnavii hipersensibilizați la penicilină vor fi tratați cu eritromicină.

În formele toxice pot fi utile gamaglobulinele standard (conțin antitoxină) sau — mai puțin recomandabil — serul antiscarlatinos eterolog Dick-Dochez (100—200 ml i.m., cu precauțiile necesare).

Repausul la pat va fi menținut toată perioada febrilă în care se va da și o dietă ușoară, nu desodată (lipsa sării nu previne glomerulonefrita).

Profilaxia. Boala se declară și se izolează obligatoriu (grupa A) 7 zile, primind la plecare *Moldamin* 600 000—1 200 000 U.I. În focarele din colectivități de copii poate fi indicată uneori aplicarea uneia din schemele menționate contacților care au streptococi betahemolitici în faringe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Taindel Cl. și colab. — Scarlatina la copii în 1975. Aspecte clinice și terapeutice, Viața med. (Buc.), 1976, *23*, 259.

13.2. RUJEOLA

Rujeola este o boală virală foarte contagioasă. Ea are încă o importanță foarte mare pentru copiii mici care pot face complicații septice grave.

Diagnosticul clinic este ușor de pus în general. După o incubație de 10—12 zile, se instalează *perioada catarală*, cu aspect pseudogripal (febră, curba-

tură, catar oculonazal şi laringian, tuse) şi care durează 3—5 zile. În această fază necaracteristică, dar foarte contagioasă, diagnosticul este posibil doar prin căutarea şi găsirea petelor Koplick pe mucoasa jugală în dreptul primului molar inferior: un număr moderat de mici pete albe proeminente înconjurate de un halou congestiv. Faringele este roşu şi deseori există mici pete hemoragice pe fundul său şi pe văl. *Perioada eruptivă* începe în ziua a 3-a—a 4-a prin apariţia retroauricular, pe gît şi faţă, apoi în următoarele 3 zile pe torace, abdomen şi în sfîrşit pe membre, a unor macule congestive foarte puţin reliefate, catifelate, ce se extind periferic, formînd placarde care includ însă întotdeauna şi zone de piele de aspect normal. În 2—3 zile, erupţia începe să pălească în ordinea apariţiei, lăsînd o discretă pigmentare cafenie şi deseori o descuamaţie foarte fină.

Complicaţiile cele mai importante apar la copiii mici şi sînt produse de suprainfecţii bacteriene (stafilococi, streptococi, pneumococi, *H. influenzae*, bacili enterali gramnegativi aerobi, bacilul tuberculozei): bronhopneumonii, otite, mastoidite etc. Complicaţii mai rare sînt produse chiar de virusul rujeolei: pneumonii interstiţiale, laringotraheobronşite obstruante, bronşiolite, keratite, miocardite, nevrite optice, adenopatii mezenterice, enterite. Excepţional, pot apărea — în prezenţa unor anomalii imunologice — 2 forme speciale de infecţie rujeolică, întotdeauna mortale, neînsoţite de erupţii: panencefalita sclerozantă subacută (cu incluzii, Dawson), cu o evoluţie de luni-ani, şi pneumonia progresivă Hecht cu celule gigante. Infecţia rujeolică pare să aibă rol uneori şi în etiopatogenia sclerozei multiple.

Encefalita postrujeolică, cu patogenie foarte probabil imunologică, este frecventă subclinic (50% dintre bolnavi au modificări ale EEG!), dar foarte rară clinic (circa 1/1 000 cazuri). Ea apare mai ales la copiii de peste 10 ani, în ziua a 4-a — a 5-a de erupţie, brusc, cu febră, convulsii, comă urmată de moarte în 10—15% din cazuri şi sechele neuropsihice la circa 30% dintre supravieţuitori. L.C.R. prezintă la cca 1/2 cazuri o uşoară creştere a celulelor nucleate şi a proteinelor.

La începutul bolii se pot găsi pe amprente de mucoasă nazală, amigdaliană, apendiculară, în ganglionii limfatici şi rareori în spută şi urină, celule Warthin-Finkeldey, tipice pentru rujeolă (gigante, multinucleate, cu incluzii). Metodele virusologice şi serologice nu sînt aplicate decît cu totul excepţional.

Tratamentul rujeolei necomplicate este igienodietetic şi simptomatic. Complicaţiile bacteriene se tratează cu antibiotice. Rezultatele sînt uneori slabe în bronhopneumoniile copiilor debilitaţi din cauza reactivităţii imunologice deprimate şi a reinfecţiilor repetate cu floră de spital, în cazul unei izolări defectuoase (copiii cu bronhopneumonie trebuie izolaţi individual, în camere separate). Encefalita postrujeolică se tratează cu corticosteroizi, manitol, furosemid (combaterea edemului cerebral), reechilibrări multiple metabolice, la nevoie cu terapie intensivă respiratorie şi întotdeauna cu mici îngrijiri continue şi competente. Gamaglobulinele sînt uneori eficace în pneumonia cu celule gigante.

Profilaxia. Boala face parte din grupa B. Imunizarea pasivă se face cu imunoglobuline standard 16% în doză de 0,25 ml/kilocorp injectate i.m.

Aplicate în primele 5—6 zile după contact, ele previn complet boala pentru 1—2 luni. Profilaxia este indicată la copiii contacţi mai mici de 3 ani, la cei cu tuberculoză în evoluţie, la gravide (risc de moarte a fătului în 25% cazuri). Administrate mai tîrziu în aceeaşi doză, sau în doză de 0,05 ml/kilocorp în primele 5—6 zile de incubaţie, imunoglobulinele doar atenuează boala: incubaţia se prelungeşte pînă la 20 de zile, manifestările clinice sînt discrete, dar imunitatea produsă este solidă şi durabilă.

Vaccinarea în masă a copiilor receptivi în vîrstă de cel puţin 1 an (în epidemii se vaccinează şi copiii mai mari de 6 luni) cu vaccinuri atenuate (Edmonston, Schwarz, Beckenham, Smorodinţev, Milanovicz ş.a.) conferă o protecţie excelentă, prelungită, cu o singură injecţie, dar produce uneori o „boală minoră" febrilă, în ziua a 6-a. Ea este contraindicată la gravide, hemopatii maligne, imunodeprimaţi, tuberculoze active. Vaccinul inactivat produce mult mai rar reacţii adverse imediate, dar necesită 3 injecţii la interval de o lună, induce o protecţie doar de 2 ani şi poate determina apariţia unei rujeole severe după mai mulţi ani, la un contact cu virusul rujeolic natural sau vaccinal atenuat, dezavantaje care-l fac să fie părăsit.

Bolnavul va fi bine izolat de alţi copii, la domiciliu, pînă la scăderea febrei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Center for diseases control, department of health, education and welfare. Measles vaccines. Recommendations of the Public health service advisory committee on immunization practices, Ann. int. Med., 1972, *76*, 101.

Burnet F. M. — Measles as an index of immunological function, Lancet, 1968, *2*, 610.

Hairo M., Millar J. H. D., Merrett S. D.— Measles virus-specific IgG in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis, Brit. med. J., 1974, *4*, 192.

Dayan A. D., Stokes M. I. — Immunocomplexes and visceral deposits of measles antigen in subacute sclerosing panencephalitis, Brit. med. J., 1972, *3*, 374.

13.3. RUBEOLA

Rubeola este o boală virală, de obicei extrem de uşoară. Importanţa ei majoră se datoreşte faptului că — apărută la gravide — poate determina deseori infecţii subacute sau cronice ale embrionului, cu producerea de variate embriopatii (teratogeneză), desemnate sub denumirea de *sindromul rubeolic congenital lărgit.*

Diagnosticul clinic al rubeolei este de obicei simplu. După o incubaţie de 2—3 săptămîni, apar adenopatii dureroase postauriculare, suboccipitale şi cervicale posterioare, urmate după 4—7 zile de instalarea pe faţă — şi în 2—3 ore pe restul tegumentelor — a unei erupţii, în general discrete, formată din macule roz foarte uşor reliefate, rareori confluente, semănînd în prima zi cu rujeola şi în zilele următoare cu scarlatina. Erupţia dispare în 1—5 zile fără urme (uneori lipseşte total), în timp ce adenopatiile cervicale — uneori generalizate — pot persista 2—6 săptămîni. La adult există uneori o fază prodromală discretă (febră mică, cefalee, catar ocular uşor). Splina poate fi uşor mărită.

Complicaţiile sînt rare şi în general benigne: poliartrite, purpură trombocitopenică, encefalomielite, nevrite.

La gravide, mai ales în cursul primului trimestru, dar mai rar şi în tri-

mestrul al II-lea şi începutul celui de-al III-lea, infecţia rubeolică—chiar sub forma ei subclinică frecventă — se poate extinde (în 10—50% din cazuri) la placentă şi embrion/făt unde evoluează cronic timp de luni pînă la 3 ani, determinînd moartea acestuia, diferite malformaţii sau o receptivitate ulterioară la infecţii crescută. Sindromul rubeolic congenital lărgit poate cuprinde manifestări foarte variate: diverse malformaţii (cataractă, anomalii cardiovasculare, neurologice, oculare, ale dermatoglifelor, membrelor, dinţilor, organelor genitale, intestinului), greutate subnormală, hepatomegalie (hepatită cu celule gigante), splenomegalie etc. În următoarele 6 luni, boala poate progresa, producînd anemie, trombocitopenie, pneumonie interstiţială, encefalită, pancreatită, diaree, leziuni osoase (tranzitorii), rinite, otite, insuficienţă cardiacă congestivă. Manifestările neurologice pot deveni depistabile uneori doar după mai multe luni sau ani. Virusul rubeolic persistă luni în faringe, conjunctive, urină, materii fecale, L.C.R., cristalin, copilul fiind astfel contagios timp îndelungat.

Dintre metodele nespecifice de laborator, diagnosticul este sprijinit numai de existenţa unei limfocitoze periferice cu plasmocite în număr crescut şi cu elemente plasmocitoide.

Precizarea etiologiei se poate face doar prin metode virusologice şi serologice care sînt indicate numai la gravidele cu diagnostic clinic incert, la cele cu contact de rubeolă (unde are implicaţii deontologice şi legale foarte importante) şi — eventual — în rubeola congenitală.

Virusul poate fi depistat *imunofluorescent* sau *cultural* în celulele rotunde faringiene ale bolnavului, în placentă şi în diferite produse recoltate de la copiii cu rubeolă congenitală, ambele metode fiind însă de excepţie.

Metodele serologice sînt cel mai frecvent folosite în diagnosticarea retrospectivă a bolii. Anticorpii evidenţiaţi prin tehnici variate au o dinamică diferită (fig. 13.1.). Recent s-a descris un test imunoperoxidazic specific, relativ uşor de executat şi cu rezultate date în 90 min.

Interpretarea testelor serologice pentru stabilirea stării de imunitate anterioară sarcinii sau vaccinării şi mai ales pentru depistarea unei infecţii recente în graviditate trebuie făcută foarte prudent, asociind criteriile clinice şi epidemiologice.

Imunitatea este indicată de un titru al hemaglutinoinhibării (H.A.I.) mai mare sau egal cu 1/16.

Infecţia recentă este sugerată de pozitivarea reacţiilor negative, creşterea de cel puţin 4 ori a titrului la 2 determinări făcute la interval de 14—21 zile şi de prezenţa IgM şi IgA specifice (testul cu 2-mercaptoetanol sau absorbţia IgG pe *Staphylococcus aureus*). IgM ating maximum în ziua 5—15 după erupţie şi dispar complet după ziua a 20-a, iar IgA ating maximum în ziua a 5-a — a 20-a, dispărînd după ziua a 29-a. IgG persistă însă cel puţin 7 luni, uneori ani.

Lipsa anticorpilor rubeolici la un bolnav cu erupţie atipică pledează împotriva rubeolei. Prezenţa de IgM specifici la un nou-născut indică infecţia intrauterină.

Terapia este inutilă în rubeolă.

Profilaxia se face nespecific prin izolarea de gravide a bolnavilor timp de 2 săptămîni şi a copiilor cu rubeolă congenitală timp de 6—12 luni. Boala face parte din grupa B.

Imunizarea cu *vaccin atenuat*, administrat subcutanat sau intranazal, conferă o protecție solidă și foarte lungă, rarele îmbolnăviri fiind lipsite de viremie și, ca atare, neteratogene. Ea este recomandabilă la sugari, la fetele de 14 ani și la femeile cu H.A.I. cu titru mai mic de 1/16, la care se aplică în cursul lăuziei sau sub tratament anticoncepțional. Vaccinul produce la cca 1/3 din cazurile vaccinate postpubertar poliartralgii sau poliartrite, iar la gravide poate avea efect teratogen. 1/4 dintre vaccinați excretă prin faringe virus în cantitate mică care însă nu produce cazuri secundare.

Gamaglobulinele standard nu au efect profilactic. *Imunoglobulinele specifice antirubeolice* previn îmbolnăvirea clinică, dar nu întotdeauna și viremia, rămînind deci riscul de teratogeneză la gravide.

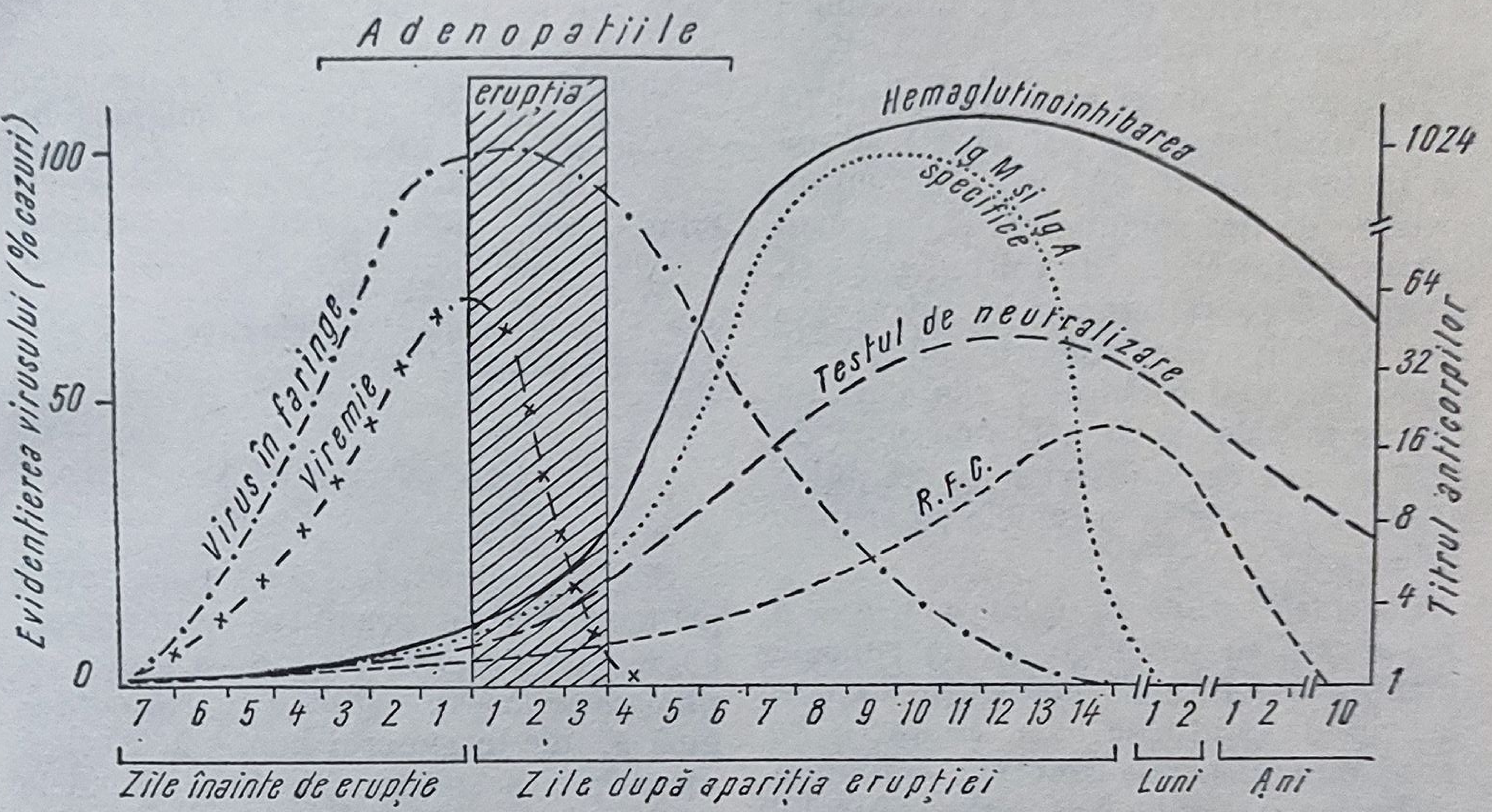


Fig. 13.1. — Diagnosticul virusologic și serologic al rubeolei postnatale.
R.F.C. = reacția de fixare a complementului.

O situație care pune deseori probleme dificile este *profilaxia rubeolei congenitale la gravidele contacte de rubeolă* sau cu rubeole tipice / atipice. H.A.I. și R.F.C. efectuate în dinamică sînt de foarte mare utilitate în depistarea eventualei infecții.

La *gravidele aflate în luna I — a IV-a* se recomandă o serie de atitudini pe care le prezentăm în continuare.

Dacă contactul este de mai puțin de 5 zile, se recoltează urgent sînge pentru H.A.I. și se injectează imediat cel puțin 15 ml imunoglobuline antirubeolice (cu titru 1/6 000). Dacă titrul H.A.I. este mai mare sau egal cu 1/16 nu se ia altă măsură, dar dacă titrul este mai mic de 1/16 se reinjectează imunoglobuline antirubeolice pînă la completarea dozei de 0,3 ml/kilocorp.

În cazul în care contactul s-a produs în urmă cu 5—7 zile, se recoltează

urgent sînge pentru H.A.I. şi se injectează i.v. cel puţin 50 ml *Gamavenin* (cu titru de anticorpi antirubeolici de 1/1 000). Dacă titrul H.A.I. este egal sau mai mare de 1/16 nu se ia altă măsură, dar la titruri mai mici de 1/16 se injectează ulterior 15 ml imunoglobuline antirubeolice.

În ambele cazuri este mai prudent să se urmărească titrul H.A.I. după un interval de 10—14 zile, fără administrare de imunoglobuline şi, în cazul în care titrul creşte de cel puţin 4 ori, să se facă avort terapeutic. Întreruperea sarcinii este singura soluţie la contactele mai vechi de 7 zile, care au titruri iniţiale de H.A.I. mai mici de 1/16 şi care cresc ulterior de cel puţin 4 ori, precum şi la gravidele cu erupţie rubeolică.

Gravidele aflate în luna a V-a — a IX-a care se îmbolnăvesc de rubeolă manifestă sînt mult mai puţin expuse la riscul teratogen. La contacte se pot administra — eventual — imunoglobuline antirubeolice, sub controlul H.A.I. (ca la gravidele aflate în luna I-a —a IV-a).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ankerst J., Christensen P., Kjellen L., Kronwall G. — A routine diagnostic test for IgA and IgM antibodies to rubella virus: absorption of IgG with Staphylococcus aureus, J. infect. dis., 1974, *130*, 268.

* * * — Wie können Rötehn-Embriopathien verhindert werden?, Gelben Hefte, 1975, *15*, 84.

* * * — Diagnosis of rubella, Brit. med. J., 1974, *1*, 257.

Gerna G., Chambers R. W. — Rubella antibody assay by the immunoperoxidase technique: comparison with the hemagglutination inhibition test for determination of immune status, J. infect. Dis., 1976, *133*, 469.

Groscurth P., Kistler G. S., Töndury G. — Zum Problem der Röteln im zweiten Schwangerschaftsdrittel, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 570.

Koch I. — Laboratoriumsdiagnostik der Röteln, Dtsch. Arzt., 1975, *19*, 1 353.

Lennartz H. — Virus Diagnostik der Rubeolen, Dtsch. med. Wschr., 1970, *95*, 2, 439.

Pattison T. R., Mace J. E. — The detection of specific IgM antibodies following infection with rubella virus, J. clin. Path., 1975, *28*, 377.

Prinzie A. — Röteln, Rötelnembriopathie und Rötelnimpfstoff, Dtsch. med. Wschr., 1971, *96*, 1 367.

* * * — Rubella vaccination, Brit. med. J., 1972, *3*, 305.

13.4. VARICELA

Boală produsă de infecţia sistemică primară, pe un organism neimunizat, cu *Herpes virus varicellae*, ea apare cu precădere la copii şi este foarte contagioasă, dar în general benignă. Acelaşi virus poate determina la persoanele parţial imune herpesul zoster.

Diagnosticul clinic nu pune de obicei probleme. După o incubaţie de 10—21 de zile, urmează cîteodată o mică perioadă prodromală discretă (febră, indispoziţie, uneori şi o erupţie foarte tranzitorie, scarlatiniformă) de 1—2 zile. Mai frecvent sindromul infecţios general (moderat) apare concomitent cu erupţia caracteristică compusă din maculo-papule mici, pruriginoase, care se transformă în cîteva ore în vezicule superficial situate, cu perete subţire, conţinut clar şi neseptate, înconjurate de un halou congestiv. În ziua următoare, veziculele involuează: conţinutul lor se tulbură uşor, se turtesc la centru (ombilicare) şi formează apoi o crustă care se desprinde în 2—3 săptămîni, fără a lăsa cicatrice, decît în cazul în care au fost suprainfectate

bacterian. În primele 3—4 zile apar noi vezicule cu același aspect, astfel încît aspectul erupției este polimorf, cu elemente aflate în diferite stadii de evoluție. Erupția are în general un număr nu prea mare de elemente, uneori foarte puține, rar extrem de multe, confluente, semănînd cu variola. Ea este distribuită preponderent pe trunchi („centripet"), dar și pe pielea acoperită cu păr, mucoasa bucală și genitală, conjunctive, pe membre (mai ales în axile și spre rădăcina lor, mai rar pe palme și plante).

Boala evoluează de obicei benign, dar uneori la nou-născut, la adult și mai ales la gravide boala poate fi severă, cu erupție foarte abundentă.

Complicația cea mai frecventă este *piodermizarea veziculelor*. *Pneumonia variceloasă*, mult mai frecventă la adulți, apare în ziua 1—5 și este oarecum proporțională cu intensitatea erupției. Bolnavul face febră mare, are junghi toracic, este cianotic, tușește și poate expectora hemoptoic, dar are semne fizice foarte sărace. Radiologic, apar bilateral, mai ales hilar, numeroase opacități nodulare sau miliare, deseori confluente, rar și revărsat pleural. După 2—10 ani pot apărea în locul lor calcifieri nodulare asemănătoare cu cele din tuberculoză. Evoluția este mai rar benignă, de obicei severă, durînd pînă la 2 săptămîni, uneori mortală.

Encefalomielita, mai rară decît cea postrujeolică, apare în ziua 3—8 și are de obicei o evoluție benignă.

La persoanele aflate sub terapie corticosteroidă, cu hemopatii sau limfoame maligne sau altă cauză de imunodeprimare, boala evoluează prelungit (pînă la 3 săptămîni) și sever (transformare hemoragică sau gangrenoasă a erupției, diseminări virale viscerale), deseori letal. Administrarea de corticosteroizi după apariția erupției nu este periculoasă.

Alte complicații rare sînt: hipoglicemia severă a sugarului (ziua a 4-a — a 6-a), orhite, complicații oculare, pancardită, varicela congenitală (copii născuți de mame cu varicelă).

Varicela poate fi asociată uneori cu zona după 5—6 zile; mult mai rar zona este urmată de varicelă.

În frotiurile din produsul gratat de pe fundul veziculelor proaspete pot fi evidențiate, cu colorația Giemsa, celule gigante Tzank, multinucleate și cu incluzii eozinofile intranucleare, identice cu cele din zona și herpesul simplex. Testul are valoare în diferențierea rapidă a varicelei confluente de vaccina generalizată și variolă, boli în care nu se găsesc celule gigante.

Izolarea virusului din vezicule și testele serologice sînt excepțional utilizate.

Terapia varicelei necomplicate constă în combaterea pruritului și prevenirea suprainfectării bacteriene prin mici îngrijiri și igienă riguroasă.

Pneumonia poate necesita terapie intensivă respiratorie. Encefalomielita se tratează cu corticosteroizi. Complicațiile oculare trebuie tratate de oftalmolog. Idoxuridina *(Dendrid)* aplicată local poate fi utilă în tratamentul ulcerațiilor corneene și conjunctivale.

Bolnavii aflați sub corticoterapie pentru diverse boli vor fi cît mai bine protejați de o eventuală contagiune variceloasă. Dacă s-a produs contactul, se întrerupe terapia corticosteroidă, reluîndu-se cu doze mici la apariția bolii. Bolnavilor în curs de tratament corticosteroid li se reduc dozele de medicamente. Citarabina *(Alexan)* 10—100 mg/m² în perfuzii i.v. de 30 min., repetate 2—7 zile, pare utilă în formele

grave de varicelă apărute la bolnavii cu hemopatii maligne.

Profilaxia se face prin izolarea la domiciliu pe timp de 6 zile de la apariția ultimelor elemente eruptive (cca 10 zile de la începutul bolii). Măsuri foarte severe de evitare a contactului cu varicela și zona trebuie luate în serviciile cu bolnavi imunodeprimați. *Imunoglobulinele standard* nu previn boala, dar în doză de 0,4—1,2 ml/kilocorp o pot atenua uneori. *Imunoglobulinele specifice* (recoltate de la convalescenții de zonă) cu titru mai mare de 1/128, în doză de 0,3—0,6 ml/kilocorp pot preveni boala, dacă sînt administrate în primele 3 zile de incubație. Ele sînt rezervate persoanelor cu factori mari de risc: nou-născuți, gravide, imunodeprimați, persoane cu hemopatii și limfoame maligne.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Brunell P. A., Gershon A. A. — Passive immunization against varicella-zoster infections and other modes of therapy, J. infect. Dis., 1973, *127*, 415.

Hryniuk W., Foerster J. și colab. — Cytarabine for herpesvirus infections., J.Amer. med. Ass., 1972, *219*, 715.

Verliac F., Kernbaum S. — Traitement de la varicella et du zona, Rev. Prat., 1975, *25*, 2 327.

13.5. HERPESUL ZOSTER (ZONA)

Zona este produsă de infecția localizată a unor ganglioni spinali posteriori cu *Herpesvirus varicellae* la persoane parțial imunizate, mai ales vîrstnice, probabil prin redeșteptarea unei infecții variceloase latente anterioare.

Diagnosticul clinic este ușor de pus. Boala începe deseori cu o perioadă prodromală de 2—4 zile, caracterizată prin parestezii, hiperestezie sau / și dureri în teritoriul nervului afectat, uneori și febră, cefalee, curbatură. Perioada eruptivă se manifestă prin apariția unor elemente cutanate localizate unilateral, nedepășind decît uneori și foarte puțin linia mediană, cu distribuire radiculară, în benzi, care se pot extinde limitat în zilele următoare. Pe un fond eritematos, se dezvoltă un număr moderat de maculo-papule—conglomerate în grupuri—care se transformă repede în vezicule cu conținut clar. Lichidul se tulbură în 2—3 zile și elementele încep să se usuce după circa o săptămînă, desprinzîndu-se după încă o săptămînă și lăsînd cicatrice, uneori definitive, depigmentate central și hiperpigmentate periferic. Uneori, erupția se suprainfectează bacterian, iar ganglionii regionali sînt moderat măriți și sensibili. Durerile locale, neproporționale cu intensitatea erupției, sînt ușoare sau absente la copii, dar uneori foarte intense, chinuitoare și prelungite — pe săptămîni și luni — la adulți și mai ales la bătrîni. Rareori erupția are o evoluție hemoragică sau gangrenoasă (mai ales la bolnavii aflați sub corticoterapie).

Erupția este localizată, în ordinea frecvenței, la regiunea toracală superioară, lombară și — mai rar — , în zona trigeminală (mai ales oftalmică, cu afectarea globului ocular), sau a ganglionului geniculat (sindromul Ramsay Hunt: erupție pe pavilionul urechii, conductul auditiv extern și pe palatul moale, cu pierderea gustului și — uneori — paralizie facială). În primele zile, erupția locală se poate uneori generaliza, de obicei cu elemente puține. Boala lasă o imunitate solidă.

La persoanele imunodeprimate prin boli de fond (hemopatii și limfoame ma-

ligne etc.) sau iatrogen (corticoterapie), zona se poate disemina visceral, evoluînd uneori pînă la moarte.

Complicațiile zonei sînt rare: meningoencefalită (de obicei benignă) și meningită seroasă, paralizii de tip neuron motor periferic, care apar după erupție (pînă la 3 luni), rareori înainte, pneumonii (mai ales la bolnavii cu limfoame). Nevralgia postzosteriană, singura complicație serioasă mai frecventă, apare la bătrîni aterosclerotici. Ea interesează mai ales teritoriul nervului oftalmic, mai rar toracele, și poate atinge intensitatea maximă progresiv.

Pe frotiurile executate din produsul de pe fundul veziculelor, colorate Giemsa, se pot găsi celule gigante multinucleate cu incluzii eozinofile intranucleare, ca în varicelă și herpes simplex.

Terapia vizează evitarea suprainfectării bacteriene și calmarea durerilor (acid acetilsalicilic, *Algocalmin*, codeină, antinevralgice, asociate eventual cu *Clordelazin* sau levomepromazin).

Nevralgiile postzosteriene sînt foarte greu de influențat odată apărute. Se folosește, cu rezultate moderate, *Tegretol*, levomepromazin, eventual asociată cu imipramină *(Antideprin)* în doze progresive, la nevoie *Sintalgon*, pentazocin *(Fortral)* și chiar abordarea locală a ganglionilor spinali afectați, medicamentos (alcoolizare), radioterapic sau chirurgical.

Idoxuridina (chimioterapic antivirotic) 5% în dimetil-sulfoxid 100% *(Herpid)*, aplicată local intermitent, reduce durerile și scurtează evoluția.

Mai eficace este profilaxia algiilor zosteriene — recomandabilă la persoanele de peste 60 de ani — cu prednison 1 mg/kilocorp/24 de ore, eventual o dată la 2 zile, scăzînd progresiv doza de-a lungul a 2—3 săptămîni.

Zona oftalmică trebuie tratată în colaborare strînsă cu oftalmologul. Colirul cu idoxuridină *(Dendrid, Iduviran)* a dat rezultate controversate.

Bolnavilor cu zonă aflați sub terapie citostatică, li se continuă tratamentul. Terapia antivirală sistemică precoce cu citozinarabinozid *(Alexan)* 20—75 mg/24 ore în perfuzie intravenoasă timp de 30 de min., pe o perioadă de 4—7 zile, a dat unele rezultate foarte bune. Tratamentul este indicat în zona care apare la bolnavii cu neoplasm, limfoame maligne, cei imunodeprimați, cei mai în vîrstă de 50 de ani și în zona oftalmică. Unele rezultate favorabile au fost obținute cu factor de transfer, cu interferon și cu inductori ai sintezei interferonului.

Profilaxia. Zona este contagioasă, dar mult mai puțin decît varicela, avînd aceleași măsuri de profilaxie, cu excepția imunoglobulinelor specifice, care sînt mai puțin eficace.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

Dawbar R. — Idoxuridine in herpes zoster: further evaluation of intermittent topical therapy, Brit. med. J., 1974, *2*, 526.

* * * — Paralysis in herpes zoster, Brit. med. J., 1970, *1*, 379.

Reis I. E., Bruntsch U., Schmidt C. G. — Die Behandlung der Zoster mit Cytarabin, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 2 293.

* * * — Zoster and Hodgkin's disease, Brit. med. J., 1972, *3*, 130.

13.6. ERITEMUL INFECȚIOS

Eritemul infecțios (boala a V-a, megaleritemul epidemic) este o boală eruptivă ușoară care afectează mai ales copiii, uneori în mici epidemii familiale sau în colectivități închise. El este

produs de un virus înrudit cu virusul rujeolei.

Diagnosticul se pune pe apariţia, după o incubaţie de 1—2 săptămîni, a unei erupţii, care progresează deseori în 3 trepte, pe un fond slab febril. Erupţia apare întîi pe faţă, ca un eritem intens, cu paloare circumorală, dînd aspectul de „obraji pălmuiţi“, şi păleşte în 1—4 zile. La 1—2 zile de la începutul bolii, apare o erupţie maculo-papuloasă, cu tendinţă la confluare pe extremităţi, uneori şi pe palme şi plante, care — după alte 1—2 zile — cuprinde şi trunchiul şi fesele. Elementele erupţiei încep să păleascā central, în ordinea apariţiei, dînd tegumentului un aspect caracteristic „în reţea“. Erupţia dispare în 4—7 zile, dar reapare deseori pe aceleaşi zone, după cîteva ore, persistînd 2—4 săptămîni.

În frotiurile faringiene colorate Giemsa se pot evidenţia uneori celule gigante.

Tratamentul nu este necesar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Fourth, fifth and sixt, Brit. med., J. 1974, *4*, 429.

Greenwald P, Bashen S. Jr. — An epidemic of erythema infectiosum, Amer. Dis. Child., 1964, *107*, 30.

13.7. ENTEROVIROZELE ERUPTIVE

Unele serotipuri ale virusurilor Echo şi Coksackie pot produce la toate vîrstele izbucniri epidemice de boli eruptive uşoare, cu aspect eteromorf de la o epidemie la alta, dar monomorf în aceeaşi epidemie, asociate uneori sugestiv cu determinări meningiene. Doar cîteva tablouri nozologice sînt conturate suficient, ele purtînd încă denumiri variate provizorii.

Diagnosticul poate fi sugerat de criteriile epidemiologice şi de cele clinice.

Unele boli eruptive sînt produse de *virusurile Echo*. Etiologia este sugerată în general de apariţia unei erupţii rujeoliforme (care se instalează după o febră de 2—3 zile şi are un aspect asemănător cu acela al eritemului infecţios) şi, mai ales, de asocierea cu determinări meningiene.

Exantemul din Boston, produs de virusul Echo 16, este probabil foarte frecvent şi în Europa. La sfîrşitul unei perioade prodromale febrile de 2—3 zile, uneori chiar după 1—2 zile de afebrilitate (ca în exantemul subit), apare un exantem rubeoliform sau rujeoliform care dispare după 2—4 zile, rareori şi un exantem bucofaringian maculos, sau uneori ulcerat.

Boala din Kiel sau din Osnabrück (eritemul polimorf infecţios, exantemul infecţios variabil) este produsă de virusul Echo 4 şi seamănă cu eritemul infecţios. Pe un fond febril moderat apare un exantem morbiliform cu elemente mari, rareori veziculos, care se generalizează în 1—2 zile, devenind confluent pe fese, pe suprafeţele de extensie ale extremităţilor şi pe palme şi plante şi care durează 2—4 (9) zile. Un enantem maculos bucofaringian precede uneori exantemul. Alteori există şi edeme ale feţei şi extremităţilor. Cîteodată se înregistrează leucocitoză cu eozinofilie.

Sindromul meningoeruptiv are ca etiologie virusul Echo 9 şi se caracterizează printr-un exantem inconstant, cu elemente puţine, maculopapuloase, rar peteşiale (semănînd cu erupţia din meningococemie sau gonococemie),

care apare din primele zile pe faţă, gît şi torace, uneori şi pe palme şi plante şi durează 1—9 zile. Există şi un enantem care poate preceda erupţia şi se manifestă printr-un discret catar nazofaringian, cîteodată şi prin pete asemănătoare cu semnul Koplik. Caracteristică este prezenţa modificărilor L.C.R. (elemente sub 1 000/mm^3, polinucleare la început, apoi mononucleare), neînsoţite de manifestări clinice meningiene, dar uneori de paralizii pasagere. În cca 50% din cazuri există şi un fond febril moderat. Evoluţia este de 1—3 săptămîni, cîteodată bifazică.

Virusurile Echo tipurile 2, 3, 6, 9, 14, 18 pot produce şi ele *erupţii necaracteristice.*

Virusurile Coxsackie pot fi şi ele cauza unor boli eruptive uşoare. Etiologia este sugerată în general de un eritem şi exantem veziculos, fin, abundent, asociat uneori cu meningită seroasă şi adenopatii.

Boala gurii, mîinilor şi a picioarelor, produsă de virusurile Coxsackie A 5, A 6 şi A 19 este foarte contagioasă, apărînd în epidemii de vară la copii mai mici de 10 ani. Pe un fond febril, prezent doar în 50% din cazuri, apare un enantem bucal, cu vezicule puţine, dureroase, şi — în cca 25% din cazuri — un exantem maculopapulos veziculos, cu elemente puţine, de 1—5 mm diametru, în special pe mîini şi picioare, mai rar pe abdomen, fese şi faţă. Boala durează 6—8 zile.

Exanteme micromaculopapuloase cu tendinţă la veziculare, cu elemente mici, numeroase, însoţite uneori şi de *enanteme* maculoveziculoase bucofaringiene şi conjunctivale pot fi produse de virusul Coxsackie A 5 (descrise şi în ţara noastră), cu evoluţia de 10—14 zile.

Exanteme maculopapuloase, fine, generalizate, care apar concomitent sau după o febră mică şi care durează 1—2 zile, pot fi determinate de virusurile Coxsackie B 5, mai rar de cele B 1, B 2, B 3. Uneori sînt asociate cu adenopatii şi — eventual — cu o meningită seroasă.

Diagnosticul etiologic al acestor viroze eruptive, important numai din punct de vedere epidemiologic, poate fi pus doar prin izolarea enterovirusurilor din fecale, faringe sau din sînge şi L.C.R., coroborată cu o creştere semnificativă (de cel puţin 4 ori) a titrului anticorpilor specifici corespunzători, la 2 examene serologice distanţate între ele cu 10—14 zile.

Terapia este inutilă de obicei, dată fiind benignitatea bolii.

Profilaxia se face ca pentru bolile digestive şi respiratorii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Cawson R. A., Mc Swiggan D. A. — Outbreak of hand-foot and mouth disease in dental hospital, Oral Surg., 1969, *27*, 45.

Dălgeanu I. — Exantem papuloveziculos epidemic, Viaţa med. (Buc.), 1965, *12*, 967.

13.8 ACRODERMATITA PAPULOASĂ INFANTILĂ

Denumită şi boala Gianotti şi Crosti, este o infecţie eruptivă a copiilor pînă la 8 ani care apare sporadic sau în mici focare epidemice, mai ales primăvara. Ea este produsă de virusul hepatitei B în condiţiile speciale de reactivitate ale copiilor (mai ales ale celor mai mici de 3 ani), poate cu anumite particularităţi genetice, şi în situaţia transmiterii neparenterale.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe prezenţa unei erupţii eritematopapuloase roşu închis cu diametru de 2—10 mm, nepruriginoase, pe faţă şi membre, cu caracter recidivant, durînd 3—4 (8!) săptămîni, însoţită de adenită reactivă şi hepatită acută — de obicei anicterică, sau rar icterică la copii mai mari de 6 ani — care poate dura 2 luni, şi uneori mult mai prelungit (ani).

Boala evoluează afebril, benign, cu toată hepatomegalia persistentă vindecarea clinică şi biochimică totală producîndu-se de obicei în 6 luni (pînă la 4 ani).

Leucograma şi VSH sînt normale. Transaminazele sînt crescute, probele de disproteinemie sînt pozitive. În ser este întotdeauna prezent AgHBs. Puncţia-biopsie hepatică arată un aspect de hepatită virală acută.

Boala este asemănătoare clinic, din punctul de vedere al erupţiei, cu sindromul papuloveziculos al extremităţilor (care nu este însă însoţit de hepatita acută), produs de alte virusuri (Echo, adenovirusuri).

Terapia este la fel cu a hepatitei virale acute.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Australia antigen in papular acrodermatitis of childhood, Brit. med. J., 1974, *1*, 407.

Gianotti F. — Hepatitis B antigen in papular acrodermatitis în children, Brit. med. J., 1974, *3*, 169.

Ishimaru Y. şi colab. — An epidemic of infantile papular acrodermatitis (Gianotti's disease) in Japan associated with hepatitis-B surface antigen subtype ayw, Lancet, 1976, *1*, 702.

Rogers S., Connolly I. H. — Gianotti-Crosti syndrome and viral infection, Brit. med. J., 1974, *4*, 529.

13.9. TIFOSUL EXANTEMATIC

Tifosul exantematic (de păduche, epidemic), infecţie produsă de *Rickettsia prowazeki* şi transmisă de păduchele de corp, a determinat în trecut epidemii grave. Actualmente, boala primară (pe organism gazdă neimun şi transmisă de *Pediculus humanis corporis)* a dispărut în Europa. Există însă — încă — cazuri sporadice rare şi uşoare, de tifos exantematic de reîmbolnăvire, denumit şi boala Brill-Zinsser, care sînt produse de reactivarea unei infecţii endogene la foştii bolnavi. Aceste din urmă cazuri reprezintă un rezervor potenţial de infecţie, de la care pot apărea noi epidemii în condiţii speciale (cataclism, războaie etc.) care favorizează răspîndirea pediculozei.

Diagnosticul clinic este diferit în cele două forme de boală.

În *tifosul exantematic epidemic*, după o incubaţie de 5—23 de zile se instalează brusc *perioada de invazie:* frisoane, febră, cefalee, ameţeli, mialgii, greţuri, vărsături, care durează 1—2 zile. *Perioada de stare*, care durează circa 14 zile, se caracterizează prin fenomene intense generale (febră mare, facies şi conjunctive congestionate, limbă saburală), nervoase (stare tifică, confuzie, delir, agitaţie, uneori comă, sindrom meningian, tremurături ale limbii, tulburări de echilibru) şi circulatorii (hipotensiune arterială, vasodilataţie periferică, cianoză, fenomene hemoragice). Către ziua a 5-a de boală apare *erupţia caracteristică* în axile, apoi pe trunchi şi pe membre, rar pe faţă, formată din macule neconfluente care, în cîteva zile, se transformă hemoragic, luînd aspectul unor peteşii inegale ca mărime şi culoare, dînd pielii un aspect pestriţ, comparabil cu „cerul înstelat“. Starea generală se agravează

odată cu apariţia erupţiei, poate apărea icter, insuficienţă circulatorie, respiratorie, renală. Boala are o mortalitate mare la persoanele de peste 40 ani, la cei subnutriţi sau care au suferit de frig. Vindecarea se produce în criză sau lizis şi este urmată de o convalescenţă prelungită. Prezenţa păduchilor şi existenţa concomitentă a altor cazuri similare uşurează diagnosticul.

Complicaţiile sînt variate: suprainfecţii bacteriene (bronhopneumonii, parotidite, septicemii, otite), determinări vasculare (gangrene şi trombo-flebite), nefrite, polinevrite tardive.

Tifosul exantematic sporadic este sugerat de apariţia, la persoane care au suferit anterior (pînă la 30 de ani) de tifos exantematic sau au copilărit în regiuni endemice, dar care în prezent nu au păduchi, a unei boli febrile uşoare, cu evoluţie de 7—10 zile, însoţită de obicei (dar nu întotdeauna) de o erupţie discretă maculoasă, sau/şi peteşială, care durează 1—3 zile.

Investigaţiile nespecifice de laborator evidenţiază în cazurile severe leucocitoză moderată, hemoconcentraţie, azotemie, acidoză. L.C.R. este întotdeauna modificat (chiar în cazurile sporadice): reacţia Pandy este slab pozitivă şi există cîteva zeci de celule nucleate polinucleare şi mononucleare/mm^3.

Diagnosticul este confirmat în formele epidemice prin *reacţii serologice paraspecifice:* aglutinine anti-*Proteus* OX-19 evidenţiabile orientativ pe lamă (reacţia Kudicke-Steuer), sau titrate prin diluţie în tuburi (reacţia Weil-Felix). Aglutininele apar după ziua a 5-a de boală, semnificative fiind titrurile de 1/200—1/400, şi mai ales creşterea lor în dinamică.

Reacţiile serologice specifice se efectuează cu antigene preparate din *Rickettsia prowazeki*. Cea mai preţioasă este reacţia de fixare a complementului, semnificativă în titruri egale sau mai mari de 1/100, mai ales în creştere dinamică. Reacţia, datorită prezenţei de IgG şi IgM, se pozitivează după prima săptămînă de boală, atinge maximum cam în ziua a 10-a — a 15-a şi poate persista în titruri mici timp de 45—50 ani. Reacţiile de aglutinare, de hemaglutinare indusă (titrul semnificativ este mai mare decît 1/1 000) şi de neutralizare au aceeaşi valoare, dar sînt mai laborioase tehnic.

Rickettsia prowazeki poate fi izolată în primele 5 zile de boală prin inocularea de sînge — defibrinat cu perle sau heparinizat — intraperitoneal la cobai.

În formele sporadice lipsesc de obicei aglutininele faţă de *Proteus* OX-19 sau sînt în titruri mai mici decît 1/200, diagnosticul putînd fi precizat doar prin serologie specifică. Foştii bolnavi pot face ascensiuni anamnestice sau nesemnificative ale titrurilor anticorpilor specifici cu ocazia unor diverse boli febrile. Au valoare diagnostică doar titrurile în creştere, pozitivarea făcîndu-se uneori doar în convalescenţă, alteori începînd din ziua a 4-a. Spre deosebire de tifosul exantematic primar, în cel de reîmbolnăvire apar de la început anticorpi 7S care pot fi evidenţiaţi prin inactivarea celor 19 S cu agenţi reducători ai legăturilor disulfidice (2-mercaptoetanol, etantiol), prin inactivare la 60°C sau cu ajutorul testului Murray şi Gaon (titrul reacţiilor produse de anticorpi 19 S creşte proporţional cu cantitatea de antigen).

Terapia antirickettsiană cu tetraciclină sau cloramfenicol 2—3 g/24 ore la adulţi şi 30—50 mg/kilocorp/24 ore la copii, aplicată precoce, pe timp de cca o săptămînă, duce rapid la vindecare. Aplicată mai tardiv şi în cazu-

rile grave, în care s-au şi produs leziuni organice multiple, ea nu mai este suficientă singură. Se aplică de asemenea un tratament intensiv şi complex: aport suficient caloric şi hidric, mici îngrijiri atente, evitarea sau tratarea suprainfecţiilor bacteriene, tratamentul insuficienţei circulatorii, renale, respiratorii, a edemului cerebral şi a altor complicaţii.

Cazurile sporadice necesită doar un tratament simptomatic.

Profilaxia se face prin izolare şi declarare (grupa A) şi deparazitarea rapidă a suspecţilor şi bolnavilor. În epidemii, deparazitarea în masă este singura metodă eficace.

Vaccinurile inactivate conferă o protecţie moderată şi trecătoare. Vaccinul cu tulpina atenuată E pare foarte promiţător.

Antibioticoprofilaxia poate fi utilă în epidemii, dacă se cunoaşte momentul infecţiei. Tetraciclina şi cloramfenicolul au numai efect rickettsiostatic şi de aceea ele pot uneori doar prelungi incubaţia. Se foloseşte de aceea o dublă aplicare de 4—6 zile, la un interval de circa o săptămînă.

BIBLIOGRAFIE

Zdrodovskij P. F. — Les rickettsioses en U.R.S.S., Bull. Org. Mond. Santé, 1964, *31*, 33.

14

INFECȚIILE PĂRȚILOR MOI

Tegumentele, țesutul celular subcutanat, mușchii sînt deseori sediul unor infecții localizate sau extensive, produse mai ales de bacterii aerobe sau anaerobe, mai rar de virusuri, fungi, paraziți. Infecția se produce de obicei direct prin efracția țesutului, mai rar hematogen, la distanță.

Diagnosticul clinic trebuie completat cu investigații bacteriologice simple care dau informații prețioase asupra etiologiei, terapiei antibacteriene optime și asupra eficienței acesteia.

Pentru a obține rezultate optime, terapia nespecifică și cea etiologică, locală și sistemică trebuie să respecte anumite reguli simple, uneori neglijate.

Profilaxia pune probleme speciale, mai ales în ceea ce privește infectarea plăgilor chirurgicale.

14.1. INFECȚIILE PLĂGILOR

Toate plăgile sînt — într-un anumit grad — infectate cu bacterii variate, provenite din flora normală cutanată sau digestivă, sau din exterior (din aer și mai ales din corpii străini diverși pătrunși în plagă). Cele mai frecvente bacterii întîlnite sînt stafilococii, streptococii aerobi și anaerobi, bacilii gramnegativi enterali aerobi (coliformi, piocianici, protei) sau anaerobi nesporulați (*Bacteroides*, *Fusiformis*). Mai rar, plăgile sînt infectate cu clostridii sau — cele prin mușcături de animale — cu *Pasteurella multocida*. Flora de spital multirezistentă la antibiotice reprezintă o cauză frecventă a infecțiilor plăgilor chirurgicale.

Evoluția infecției depinde de balanța stabilită între agentul etiologic și reactivitatea antiinfecțioasă a organismului, decisă, în primul rînd, de masivitatea inițială a infecției. Cantități mai mici de 10^5 bacterii pe gram de țesut sau lichid biologic (circa 80% din plăgile traumatice) sînt, practic întotdeauna, lichidate rapid prin factorii locali (mai ales fagocitoza) și generali de apărare antiinfecțioasă. Cantități egale sau mai mari de 10^5—10^6/g de țesut produc infecții locale sau

eventual extensive, care se pot vindeca doar secundar.

Plăgi intens infectate sînt mai ales cele produse în cursul accidentelor de circulație, plăgile de război, cele mușcate, plăgile din chirurgia colonului și a neoplasmelor, plăgile accidentale incorect sau tardiv (după 3 ore) curățate de corpi străini și debridate. Prezența în plagă a unor corpi străini (fire de sutură, proteze valvulare, catetere, țesuturi devitalizate etc.) reduce doza minimă infectantă la cîteva zeci de bacterii/g de țesut. Deficiențele imunologice, mai ales cele ale fagocitozei, favorizează producerea infecției, chiar în prezența unui număr redus de bacterii.

Specia și asociațiile bacteriene au un rol secundar în determinarea infectării unei plăgi, în raport cu masivitatea infecției și reactivitatea organismului-gazdă.

Diagnosticul de infecție se pune pe semnele de inflamație locală (roșeață, căldură, tumefacție, durere, apariția unei secreții purulente) și uneori a unui sindrom infecțios general (febră, frisoane, cefalee etc.). Trebuie remarcat că, la bolnavii imunodeprimați și la granulopenici, aceste manifestări pot fi mult atenuate sau absente.

Aspectul macroscopic local poate sugera etiologia infecției: puroiul galben cremos este dat mai ales de stafilococi, cel verzui de piocianic, cel hemoragic-negricios sau cu miros putrid de streptococii anaerobi și de bacilii gram-negativi anaerobi (mirosul fecaloid nu este produs de *E. coli*, cum se crede deseori, ci de bacterii anaerobe). Crepitațiile sugerează puternic prezența anaerobilor.

Investigațiile bacteriologice sînt foarte prețioase în stabilirea etiologiei, prognosticului și a alegerii terapiei antibiotice sau/și chirurgicale optime.

Gestul care nu ar trebui să lipsească niciodată este efectuarea unui simplu *frotiu colorat Gram* din țesuturile și secrețiile plăgii. Aceasta permite o foarte bună orientare calitativă și cantitativă asupra infecției. Efectuarea unui *frotiu cantitativ* din 0,02 ml (măsurat cu pipeta Sahli) dintr-o diluție 1/10 de țesut omogenizat în bulion indică rapid o concentrație a bacteriilor mai mare de 10^5/g de țesut, dacă permite găsirea microscopică chiar a unei singure bacterii. Mai bine, dar mai laborios, este efectuarea de *culturi cantitative* pe medii solide incubate aerob și anaerob dintr-un fragment de țesut scos prin biopsie (anestezia nu este necesară) și cîntărit steril. Prezența unei culturi pozitive din țesuturile scoase intraoperator în ortopedie, chiar dacă bolnavul este la prima operație, indică un risc crescut de infecție postoperatorie și necesitatea unei antibioticoterapii i.v. (de obicei cu oxacilină) de cel puțin 3 săptămîni.

Culturile necantitative efectuate pe medii lichide sînt inutile și induc în eroare, fiind pozitive chiar în infectările reduse, nesemnificative.

Terapia plăgilor infectate constă în deschiderea imediată a suturilor (în cazul plăgilor chirurgicale), curățarea lor mecanică și debridarea minuțioasă, precum și drenarea eficientă (în plăgile profunde prin irigație continuă cu soluție clorurosodică izotonică sau eventual cloramină, asociată la nevoie cu aspirație cu presiune negativă slabă). Administrarea locală a antibioticelor este de cele mai multe ori inutilă și — în cazul folosirii antibioticelor care se pot administra și sistemic — se creează un risc suplimentar de hipersensibilizare. În infecțiile cu piocianic, pansamentele umede sau instilarea de azotat de argint 0,5% sau de acid acetic 5% pot scădea numărul bacte-

riilor. În cazul plăgilor traumatice presupus a fi infectate și cu bacterii anaerobe, precum și în cele mușcate, unde există riscul suplimentar de infecție cu *Pasteurella multocida*, se administrează penicilină G sau — la cei hipersensibilizați — eritromicină sau tetraciclină, în doze medii, pe timp de 5—7 zile.

În cazul diverselor proteze, tije, cuie, electrozi, drenuri ventriculo-vasculare etc. implantate, infecția nu poate fi de obicei controlată fără scoaterea corpului străin respectiv prin reintervenție chirurgicală.

Succesul suturării primare a plăgilor acute, suturării secundare a plăgilor cronice precum și a homogrefelor cutanate este dependent în mare măsură de masivitatea infecției apreciată bacteriologic. La concentrații bacteriene mai mici de 10^5/g țesut, închiderea chirurgicală a plăgii reușește de cele mai multe ori, în timp ce la concentrații superioare, ea eșuează de obicei. Prezența țesutului de granulație indică multiplicare bacteriană care trebuie apreciată cantitativ. Acoperirea repetată a plăgilor întinse cu pansamente biologice (alogrefe, xenogrefe, membrane amniotice), nu și cu piele artificială, reduce concentrația bacteriană, grăbind posibilitatea homogrefelor reușite.

Profilaxia infectării plăgilor traumatice și mușcate se face cel mai bine prin toaleta medicală și chirurgicală cît mai precoce, urmată de antibioticoprofilaxie, de obicei cu penicilină G 1—2 mega U.I./24 ore, timp de 4—6 zile. La persoanele nevaccinate sau demult vaccinate antitetanic — se adaugă imunoglobuline umane antitetanice, ser heterolog antitetanic și/sau anatoxină tetanică. În cazul plăgilor mușcate de animale suspecte, se face profilaxie antirabică.

Plăgile mușcate se lasă să sîngereze abundent, se spală abundent cu apă cu săpun concentrat, apă oxigenată, *Bromocet* și se lasă deschise.

Fracturile deschise vor fi minuțios debridate chirurgical de toate țesuturile devitalizate. Se aplică o antibioticoprofilaxie parenterală cu doze terapeutice din medicamente active concomitent pe stafilococ și bacterii gramnegative (în funcție și de bacteriile izolate din plagă), de obicei oxacilină + gentamicină / kanamicină sau numai cefalotină, pe o durată de circa 10 zile.

Profilaxia infectării plăgilor operatorii se face cel mai bine prin respectarea minuțioasă a măsurilor de antisepsie, asepsie și de tehnică chirurgicală clasică (traumatizarea minimă a țesuturilor, scurtarea la maximum a actului operator, hemostază și drenaj corect etc.).

Foarte importantă este *pregătirea corectă a pielii care va fi incizată* (și a regiunilor inghinale, în intervențiile pe abdomen) prin spălare insistentă și raderea părului imediat înainte de operație și dezinfecție cu tinctură de iod, iodofori (povidon iodat — *Betadine)*, clorhexidin *(Hibitane)* în alcool 70°, sau dezinfectante mercuriale organice.

În chirurgia colonului (mai ales în carcinoame) se recomandă o scădere preoperatorie a florei aerobe și anaerobe din colon pentru reducerea complicațiilor septice postoperatorii. Se fac clisme evacuatorii cu apă (eventual asociate cu sulfat de magneziu 20 g per os), dimineața și seara, cu 1—3 zile înainte de operație și în dimineața intervenției și se dă o dietă fără reziduuri. Cu 24—48 de ore înainte de operație se administrează *per os* neomicină 2—3 g asociată cu eritromicină sau tetraciclină sau — mai bine — cu clindamicină/lincomicină sau metroni-

dazol. Experimental, s-au obținut rezultate încurajatoare și doar cu injectarea intraoperatorie în segmentul proximal și distal — după izolarea prin pense a segmentului de rezecat — a une soluții 10% providon iodat *(Betadine)*. La bolnavii la care există perforații, contaminare fecală intraperitoneală, abcese peritoneale sau peritonită difuză, se fac *spălături peritoneale* abundente și se instilează înainte de închidere kanamicină 1 g dizolvat în 100 ml soluție salină izotonă (atenție la posibila blocadă neuromusculară respiratorie, mult mai rară decît la neomicină, antibiotic care nu trebuie utilizat). Se adaugă imediat antibiotice intravenos (gentamicină asociată cu clindamicină / lincomicină, cloramfenicol, eritromicină sau tetraciclină), eventual și metronidazol *per os*, pe o durată de cel puțin 5 zile. În peritonitele severe se pot adăuga *spălături peritoneale continue* cu un cateter de dializă, cu soluții izotonice de dializă peritoneală, cu adaos de kanamicină, eventual cu penicilină sau povidon iodat.

Antibioticoprofilaxia mai este indicată — deși mult controversată — în intervențiile pe membrele inferioare, mai ales în arterite (penicilină G), intervențiile cardiovasculare, mai ales cele cu implantare de proteze, în intervențiile neurochirurgicale și de ortopedie, uneori în operațiile cezariene, precum și în alte intervenții la bolnavii imunodeprimați. Se preferă de obicei gentamicina asociată cu oxacilină sau cu o cefalosporină.

Antibioticele — în doze terapeutice — se injectează intravenos începînd cu anestezia (în intervențiile osteoarticulare cu cîteva ore înainte) și continuînd 2—3 zile. Administrarea sistematică și prelungită a antibioticoprofilaxiei nu oferă avantaje suplimentare și atrage neajunsurile importante ale abuzului de antibiotice, astfel încît nu trebuie practicată. Irigarea plăgii cardiovasculare sau osteoarticulare cu 1 litru de soluție salină care conține kanamicină 1 g și bacitracină 50 000 U. pare indicată, mai ales atunci cînd se implantează proteze.

În chirurgia cardiovasculară și ortopedie, se vor lichida preoperator, pe cît posibil, diversele alte infecții (mai ales urinare și cutanate).

Toate plăgile chirurgicale vor fi atent urmărite postoperator pentru a fi corect tratate imediat ce apar semne de infecție. Procentajul redus al acestor infecții este cel mai bun indicator al tehnicii chirurgicale corecte. *Vaccinarea* preoperatorie cu un antigen comun al bacililor enterali aerobi (sau cu polivaccin tip Delbet) a bolnavilor cu factori mari de risc de infecție postoperatorie a dat rezultate preliminarii încurajatoare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bernard V. M. — Management of infected vascular prosthesis, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 411.

Boyd R. J., Burke F. J., Colton T.—A double-blind clinical trial of prophylactic antibiotics in hip fractures, Bone Jt. Surg., 1973, 55-A, 1 251.

Căruntu F. — Aspecte actuale în problema infecțiilor intraspitalicești, Viața med. (Buc.), 1972, *19*, 923.

Căruntu F. — Infecțiile nozocomiale în pediatrie — problemă de mare actualitate, Pediatria (Buc.), 1976, *25*, 29.

Condon R. E. — Rational use of prophylactic antibiotics in gastrointestinal surgery, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 309.

Condon R. E., Nichols R. L. — The present position of neomycin-erythromicin bowel prep., Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 331.

Conte J. E., Cohen S. N., Roe B. B., Elashoff R. M. — Antibiotic prophylaxis and

cardiac surgery. A prospective double-blind comparison of single-dose versus multiple-dose regimens, Ann. int. Med., 1972, *76*. 943.

Farmer R. G. — Preoperative preparation of the patient with carcinoma of the colon, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 335.

Goldring J., McNaught W., Scott A., Gillespie G. — Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery, Lancet, 1975, *2*, 997.

Guinier M. și colab. — Les lavages péritoneaux à la polyvinylpyrolidone iodée. À propos de 11 cas. Nouv. Presse méd., 1974, *3*, 1 559.

Jones F. E., DeCosse J. J., Condon R. E. — Experimental evaluation of „instant" preparation of the colon with povidone-iodine, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 343.

Judd E. S. — Prospective neomycin-tetracycline preparation of the colon for elective operations, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 325.

Krizek T. J., Robson M. C. — Biology of surgical infection, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 261.

Nelson I. L., Kuzman I. N., Cohn I. Jr. — Intraperitoneal lavage and kanamycin for the contaminated abdomen, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 391.

Patzakis M. I. — The use of antibiotics in open fractures, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 439.

* * * — Prophylactic antibiotics in caesarian section, Brit. med. J., 1973, *2*, 1 675.

Simmons R. L. și colab. — Infection in immunosuppressed transplant recipients, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 419.

Spiers A. S. P., Tattershall M. H. N., Gaya H. — Indications for systemic antibiotic prophylaxis in neutropenic patients, Brit. med. J., 1974, *4*, 440.

Vilain R. — La complication infectieuse en chirurgie orthopédique aseptique: causes, prophylaxie. Orthop. traumat. Conférences d'enseignement 1971, S.O.T.C.O.T., L'éxpansion édit., p. 193.

14.2. ARSURILE

Infectarea arsurilor se produce de obicei în mai multe etape. În primele 2 zile predomină pe suprafața arsă cocii grampozitivi (streptococi, stafilococi). Din ziua a 3-a încep să domine bacilii enterali gramnegativi aerobi (în special piocianicii), care, din ziua a 5-a, invadează țesuturile din jur care au leziuni vasculare ocluzive produse de agresiunea termică, atingînd concentrații de peste 10^5 bacterii/g de țesut necrotic, mediu foarte bun de cultură (aerobă și anaerobă). Infecția accentuează trombozele vasculare și este responsabilă de circa 75% din decese, în lipsa unui tratament local. În circa 50% din cazurile grave se produc și bacteriemii sau septicemii. Obstrucția vasculară persistă doar 1—2 zile în arsurile superficiale, dar timp de circa 3 săptămîni în arsurile grave, perioadă în care apărarea locală antiinfecțioasă proprie (umorală și celulară), precum și aportul de antibiotice introduse pe cale generală sînt practic suprimate. Circulația și fagocitoza reapar treptat în țesutul de granulație care se formează de obicei doar la limita dintre arsură și țesutul sănătos. Mai tardiv arsurile se pot infecta cu fungi *(Candida, Aspergillus)*.

Diagnosticul clinic al infectării unei arsuri se face pe manifestările: apariția de hemoragii în plagă, liză și degenerare a țesutului granulos cu formare de „neoescare", „conversia" unei arsuri de gradul II într-una de gradul III, apariția de abcese metastatice în țesuturile vecine nearse, extinderea marginilor violacee ale plăgilor, necroza hemoragică a țesutului grăsos, separarea rapidă, neașteptată a escarei, apariția de leziuni veziculoase în plagă (care este uneori pe cale de vindecare), apariția de secreții purulente și a sindromului infecțios general (febră, frisoane etc.) sau septicemic (metastaze septice la distanță).

Examenul microscopic cantitativ și *culturile cantitative* din fragmente biop-

siate din țesutul ars și cel adiacent arată o infecție invazivă dacă pune în evidență mai mult de 10^5 bacterii/g de țesut. Frotiurile și culturile efectuate din suprafața arsurilor sînt mult mai puțin adecvate pentru monitorizarea infecției (suprafețele pot fi uscate, infecția proliferează deseori inițial sub escară). În arsurile grave și la bolnavii febrili se practică hemoculturi aerobe și anaerobe. Bacteriilor semnificative li se face antibiogramă.

Din fragmentele biopsiate se fac și examene *histologice*, folosind pentru aprecierea infecției criteriile: prezența de microorganisme în țesuturile arse și nearse și în vase, inflamație accentuată, prezența de celule gigante de tip corp străin, necroză ischemică a țesuturilor nearse.

Colaborarea cu laboratorul este extrem de utilă în conducerea corectă a terapiei medicale și chirurgicale a arsurilor.

Profilaxia infectării arsurilor se face prin toaleta chirurgicală amănunțită a țesuturilor devitalizate și irigarea (sau pansarea) cu soluție de azotat de argint 0,5% în apă distilată, activă pe aproape toate bacteriile din arsuri, fără a produce rezistență. Irigațiile prelungite riscă să producă absorbția de cantități mari de apă distilată prin arsuri și să favorizeze trecerea de electroliți în pansamente, fapt ce necesită înlocuirea sărurilor prin administrarea lor intravenoasă sau orală. Uneori (favorizat de prezența bacilului *Aerobacter cloacae)*, nitrații se pot transforma în nitriți, producînd methemoglobinemie. Local se mai pot administra cu rezultate foarte bune sulfamide de uz local. Cel mai utilizat este acetatul de sulfamilon *(Mafenid)*, cremă 10% sau pulbere, aplicat la intervale de 6—12 ore (se resoarbe în circa 3 ore). Medicamentul are spectru larg, nu produce rezistență, dar poate produce uneori dureri locale, hipersensibilizări sau acidoză metabolică. Argintsulfadiazina, recent introdusă, este mai puțin activă, dar are mai puține efecte secundare. Se mai poate aplica local gentamicină (cremă 0,1%), situație în care trebuie controlată mai atent funcția renală, deși resorbția locală nu este prea mare. Se mai poate aplica cremă cu clorhexidină gluconat *(Hibitane)* 0,2%.

Balneoterapia aplicată în fiecare dimineață marilor arși scade durerile la schimbarea pansamentelor și ușurează ablația zonelor necrotice, pe măsură ce ele se formează. Este foarte util să se pună în apa băii clorhexidină în concentrație finală de 1/10 000—1/20 000, pentru evitarea difuzării infecției la zonele neinfectate.

Arsurile infectate sînt foarte contagioase pentru bolnavii receptivi din apropiere. Trebuie luate, ca atare, măsuri riguroase de izolare, dezinfecție și sterilizare.

Terapia arsurilor infectate se face cu aceleași metode folosite în profilaxie, adăugînd, în cazurile septicemice, antibiotice pe cale generală (vezi cap. Septicemiile). Recent s-au obținut rezultate încurajatoare cu injectarea de antibiotice în țesuturile din vecinătatea escarei arse. În suprainfectare fungică se aplică local *Stamicin* și la nevoie, pe cale generală, amfotericină B.

Terapia nespecifică, foarte importantă și ea, constă în prevenirea și tratarea șocului inițial, echilibrări ale tulburărilor hidroelectrolitice și metabolice, corectarea hipoproteinemiei (datorită pierderilor prin arsuri, a catabolismului proteic exagerat și a sintezei proteice diminuate) etc. Imuno-

globulinele standard nu s-au dovedit utile, cu toată hipogamaglobulinemia existentă deseori. Imunoglobulinele specifice anti-*Pseudomonas* par a fi însă utile, ca și vaccinarea cu un vaccin polivalent anti-*Pseudomonas* (reactivitatea imunologică este de obicei conservată la arși).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ionescu A., Rădulescu V., Vasiliu A. — Arsurile. Clinică-fiziopatologie — tratament, vol. II, Ed. medicală, București, 1972.

Moncrieff J. A. — Burns (Medical progress), New Engl. J. Med., 1972, *288*, 444.

Pannier M., Le Beaupin R., Guimbretière J., Billaudel S., Courtieu A. L. — Utilisation de la clorhexidine dans la balnéothérapie des grands brûlés, Nouv. Presse méd., 1976, *5*, 207.

Pruitt B. A. Jr. — Infections caused by Pseudomonas species in patients with burns and other surgical patients, J. infect. Dis., 1974, *130* (suppl.), S8.

Young L. S. — Role of antibody in infections due to Pseudomonas aeruginosa, J. infect. Dis., 1973, *130* (suppl.), S 111.

14.3. CELULITELE

Infecțiile țesutului celular subcutanat (celulite, paniculite) sînt de obicei secundare unor plăgi, înțepături accidentale, injecții septice sau iritante („injectite") sau unor infecții cutanate, rareori expresia unei metastaze septice hematogene. Evoluția este de obicei benignă, dar rareori — în prezența unor factori favorizanți (corticoterapie, injecții cu fenilbutazonă, vaccinoterapie cu bacterii inactivate sau atenuate) — evoluția poate fi fulminantă. Etiologia obișnuită este reprezentată de streptococi, mai rar de stafilococi, hemofili, clostridii.

Diagnosticul *formelor comune ușoare* se pune pe baza apariției unui edem inflamator dureros în regiunea unei porți de intrare cutanate, la care se pot adăuga fenomene infecțioase generale, de obicei ușoare. *Haemophilus influenzae* tip b poate produce la copiii mai mici de 3 ani o celulită situată de obicei la față, cu tegumentele respective de culoare roșie-albastră. În celulitele cu clostridii există o secreție semipurulentă cu miros putrid. Evoluția formelor ușoare se face de obicei spre resorbție, mai ales sub tratament antibiotic, uneori spre cronicizare, cu fibrozarea țesutului celular afectat, alteori spre abcedare.

Formele fulminante sînt produse de streptococi, uneori de clostridii sau stafilococi. Ele se caracterizează prin șoc hipovolemic (prin extravazare locală masivă de lichide), edem inflamator rapid extensiv, uneori puțin dureros, alteori cu formare de flictene și plăci necrotice. Supurația se produce doar tardiv, la bolnavii care supraviețuiesc, și este însoțită de necroze întinse ale țesutului celular subcutanat și ale fasciilor.

Puncționarea de urgență a celulitei, cu efectuarea de frotiuri și culturi, evidențiază agentul patogen care, în formele fulminante, se găsește în cantități enorme. Hemoculturile pot fi și ele edificatoare.

Terapia se face cu antibiotice alese în funcție de etiologie și administrate pe cale generală. În formele fulminante și în caz de abcedare se asociază imediat incizia, debridarea țesuturilor necrotice și drenajul eficient.

În cazurile fulminante se asociază măsuri energice și urgente de deșocare. Formele gangrenoase întinse necesită debridare și ulterior grefe cutanate, plastii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Carruthers A., Carruthers J., Wright P.— Necrotizing fasciitis with polymyositis, Brit. med. J., 1975, *3*, 355.

Robin M., Himmich H., Rapin M. — Cellulites streptococciques fulminantes. Importance du choc hypovolémique, Nouv. Presse méd., 1976, *5*, 192.

Spencer R. C., Barnham M. — Hemophilus influenzae cellulitis, Brit. med. J., 1975, *2*, 615.

14.4. GANGRENA GAZOASĂ ȘI ALTE INFECȚII GAZOASE

Gangrena gazoasă — *mionecroza clostridiană* — este o infecție extensivă foarte gravă, cu evoluție rapidă spre septicemie și moarte, produsă de obicei de *Clostridium perfringens (Welchii)*, dar și de alte clostridii care produc exotoxine necrotice și hemolitice. Peptostreptococii, *Bacteroides* sau coliformii aerobi pot produce și ei infecții gazoase severe, dar de obicei mai puțin extensive. Deseori există asocieri anaerobe-aerobe. Caracteristic pentru această boală nu este numai prezența de gaze în țesuturi și clasica necroză musculară, ci și cuprinderea rapid progresivă a tuturor celorlalte țesuturi adiacente neinteresate inițial — piele, țesut celular subcutanat, fascii, nervi, seroase etc. — în cadrul *celulitei crepitante clostridiene*. Atît miozita necrotică, cît și celulita crepitantă, pot rămîne rareori localizate, avînd o evoluție mai benignă.

Boala apare de obicei după *plăgi zdrobite* ale extremităților, profund infectate prin corpi străini. Mai rare sînt infecțiile gazoase *postoperatorii*, apărute mai ales după intervențiile pe tubul digestiv, pe membrul inferior pentru arteriopatii diabetice, dar și după intervenții aseptice pe șold și regiunea inghinală, după avorturi septice (gangrenă uterină) sau după injecții intrafesiere (în special cu adrenalină). Un număr mic de gangrene gazoase sînt *primare* (probabil cu punct de plecare în criptele Morgagni), cuprind fosele ischiorectale, perineul și au extensie rapidă la organele genitale și peretele abdominal. Diagnosticul și terapia trebuie să fie de mare urgență, în toate cazurile.

Diagnosticul clinic precoce se bazează pe un grad mare de suspectare a bolii la persoanele cu factorii favorizanți amintiți care prezintă — după o incubație de 1—4 zile — dureri locale disproporționate cu starea plăgii precum și afectarea stării generale (anxietate, agitație, mai rar confuzie, tahicardie, febră moderată). Caracteristice sînt *modificările locale* care nu seamănă cu o infecție piogenă. De la început apare un edem dur, lemnos, rapid progresiv, cu tegumente la început albe, roșii sau arămii, care devin în decurs de ore de aspect gangrenos, uneori acoperite cu flictene hemoragice. Din plagă se scurge o secreție apoasă cu miros dulceag sau putrid. Cel mai caracteristic semn este prezența în țesuturile moi de *gaze* decelabile prin palpare (crepitațiile apar după cîteva ore), uneori prin auscultație și mai ales prin radiografii (dau indicațiile cele mai precoce).

Boala evoluează rapid, foarte sever, cu tulburări digestive (vărsături, diaree, uneori sanguinolentă), hemoliză intravasculară, șoc, comă și deseori moarte în 30—48 de ore.

Gazele din țesuturile infectate trebuie diferențiate de cele de origine neinfecțioasă: prin pătrunderea lor intraoperator între diversele planuri anatomice, prin perforația esofagului (la esofagoscopie sau prin carcinom), sau prin efracție a căilor respiratorii (trau-

matisme, intubaţii). Diferenţierea de gangrena gazoasă se face prin lipsa stării toxice şi a semnelor locale de infecţie amintite.

Puncţionarea de urgenţă a zonei afectate permite scoaterea unei mici cantităţi de lichid din care o parte va fi inoculată imediat pe medii anaerobe şi aerobe (sau trimisă la laborator în seringa respectivă, fără aer în ea şi cu acul montat şi înfipt într-un dop de cauciuc), iar o parte va servi la efectuarea frotiurilor şi la apreciere olfactivă (fig. 14.1.).

Terapia este orientată de etiologie şi de gradul de extensivitate a infecţiei gazoase, dar întotdeauna trebuie aplicată de *maximă urgenţă*, pentru a mări randamentul vindecărilor şi a limita distrugerile tisulare.

Incizia largă cu îndepărtarea corpilor străini, debridarea ţesuturilor devitalizate şi drenajul reprezintă tratamentul de bază. În cazul gangrenei uterine, poate fi indicată — dacă starea generală a bolnavei permite — histerectomia, deşi s-au obţinut rezultate bune şi numai cu antibioticoterapie.

Antibioticele vor fi alese în funcţie de etiologia prezumtivă şi administrate parenteral. Penicilina G, 20—30 mega U.I./24 ore i.v. este antibioticul de elecţie pentru *Clostridium perfringens* şi *Peptostreptococcus*. La persoanele hipersensibilizate, ea poate fi înlocuită cu cefalotină (există uneori reacţii alergice încrucişate cu penicilina), cloramfenicol, eritromicină, clindamicină /lincomicină, preferabil asociate cu metronidazol p.o. Pentru *Bacteroides* se va administra clindamicină/lincomicină sau cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină, preferabil asociate cu metronidazol. Pentru coliformi se va injecta gentamicină/kanamicină. Cînd flora este mixtă, se vor asocia penicilină G cu clindamicină sau cloramfenicol (preferabil şi cu metronidazol) şi cu gentamicină, asociere indicată şi profilactic, în plăgile zdrobite intens infectate.

Oxigenul hiperbar 100% (la o presiune absolută de 3 atmosfere), deşi în parte încă controversat, a dat rezultate excelente în cazurile produse de *Clostridium perfringens*, asociat debridării (efectuată preferabil după prima şedinţă de 2 ore de oxigen hiperbar, pentru a favoriza difuziunea acestuia prin vasele care sînt încă intacte) şi antibioticelor. Această terapie produce uneori accidente.

Serul antigangrenos heterolog polivalent este abandonat de cei mai mulţi autori, doar foarte puţini mai indicîndu-l şi anume în cazurile cu hemoliză intensă.

În plus, se va aplica o terapie nespecifică intensivă de deşocare şi reechilibrare hidroelectrolitică parenterală, iar în caz de anemie accentuată, transfuzii de sînge.

Profilaxia infecţiilor gazoase se face prin tratamentul local corect medical şi chirurgical al plăgilor traumatice şi lăsarea deschisă (timp de 3—4 zile, cu irigare continuă cu soluţie salină izotonică) a celor foarte mari şi intens infectate. Asocierea antibioticoprofilaxiei scurte cu penicilină G, metronidazol şi gentamicină este indicată în cazurile cu factori de risc. Bolnavii vor fi izolaţi.

BIBLIOGRAFIE SLECTIVĂ

Herrell W. E. — Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene, Clin. Med., 1970, *77*, 8.

Hitchcock C. R., Demello F. J., Haglin J. J. — Gangrene infection. New approaches to an old disease, Surg. Clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 403.

Nichols R. L., Smith J. W. — Gas in wound: what does it mean?, Surg. Clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 289.

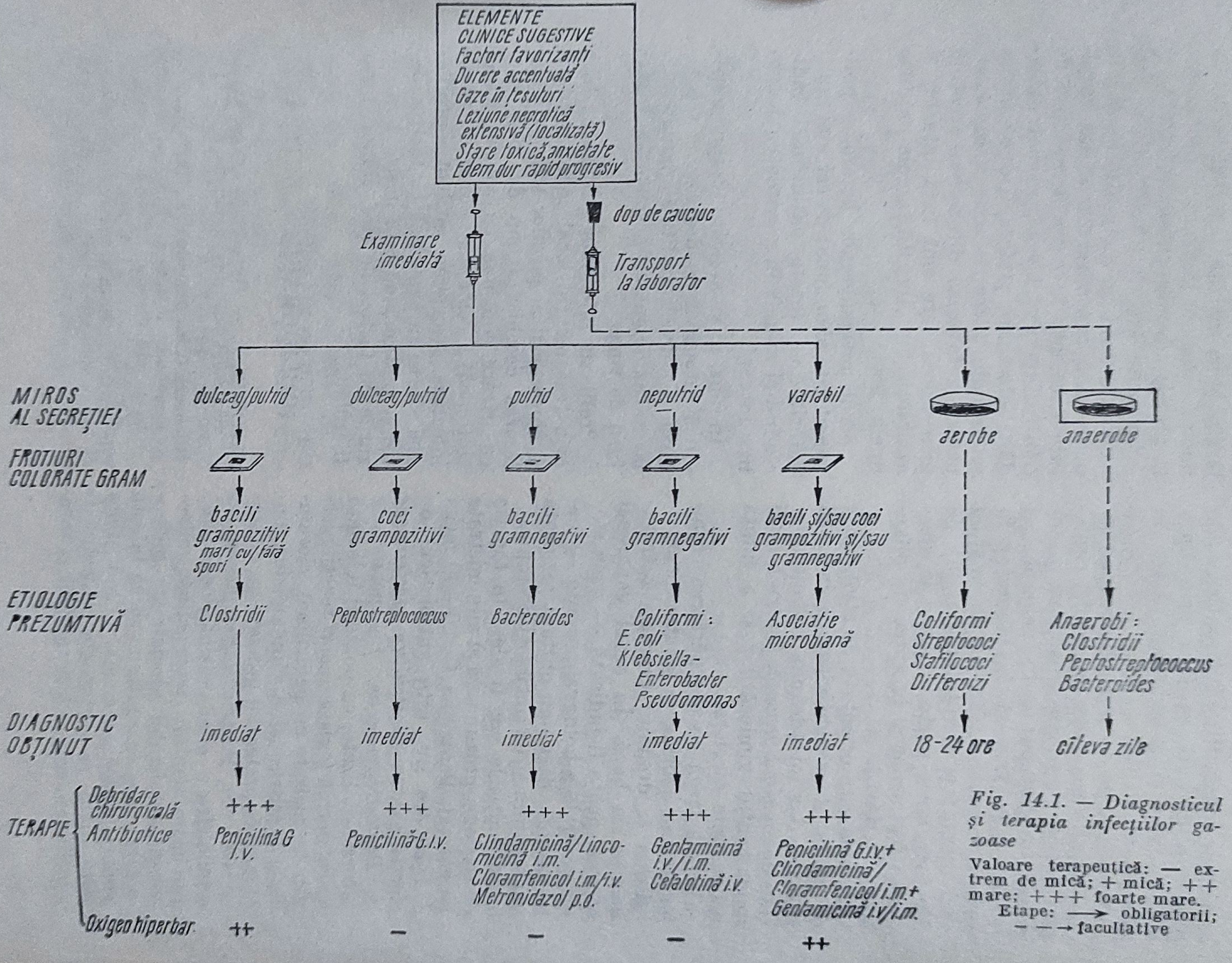


Fig. 14.1. — **Diagnosticul și terapia infecțiilor gazoase**

Valoare terapeutică: — extrem de mică; + mică; ++ mare; +++ foarte mare.
Etape: ⟶ obligatorii; – – → facultative

14.5. INFECȚIILE CUTANATE STAFILOCOCICE

Stafilococul produce frecvent infecții cutanate, uneori recidivante (furunculoza) sau cronice (acneea vulgară), de obicei benigne, dar uneori grave (abcese, flegmoane, celulite, stafilococie malignă a feței, furuncul antracoid, *impetigo* și *pemphigus neonatorum)*. Uneori el este singurul agent etiologic, alteori suprainfectează dermite streptococice *(impetigo contagiosa, sycosis barbae)*, virale *(herpes zoster)* sau este asociat de la început cu alte bacterii (în acneea vulgară cu *Corynebacterium acnes*, în plăgile infectate cu diverse bacterii aerobe și anaerobe).

Diagnosticul este de obicei ușor de pus clinic.

Infecțiile superficiale (foliculite, acnee, *sicosis*, *impetigo*, furuncule) se recunosc prin existența pustulelor cu conținut gălbui și un halou eritematos, dureri locale, uneori adenite regionale (supurate în hidroadenita axilară), rareori fenomene infecțioase generale (febră, curbatură).

Furunculul antracoid apare mai ales la diabetici și la imunodeprimați. El este localizat deseori la ceafă și pe toracele posterior-superior, unde tegumentul gros, inextensibil, duce la difuzarea laterală a infecției, cu formarea unei zone indurate, eritematoase, foarte dureroase, cu mai multe orificii prin care se scurge un puroi galben. Bolnavul este febril, face frisoane, are starea generală alterată.

Stafilococia malignă a feței, situată de obicei la buza superioară sau la nas, este o infecție gravă, caracterizată prin febră, frisoane, stare generală alterată și un conglomerat de leziuni supurative situate la diferite profunzimi și aflate în variate stadii de evoluție (indurație, pustulizare, necrozare, abcedare). Frecvent se asociază limfangită și deseori tromboflebită septică adiacentă care se poate extinde la sinusul cavernos (proptoză, chemoză, edem orbitar roșu, paralizii ale motilității oculare), sau poate determina septicemii cu diverse metastaze, în special pulmonare (stafilococia pulmonară buloasă).

Erizipelul stafilococic, mult mai rar decît cel streptococic, apare mai ales la persoane debilitate: placard roșu-violaceu supradenivelat, cu evoluție subtorpidă, uneori cu tromboflebite în jur.

Abcesele stafilococice recurențiale „reci" (sindromul Iov) apare rareori, la persoanele cu defecte congenitale ale chimiotactismului neutrofilelor. Din prima copilărie se remarcă o eczemă persistentă însoțită de abcese repetate, severe, nedureroase („reci"), uneori și alte infecții (mai ales pneumonii și otite medii) și îngroșarea unghiilor. Acești bolnavi nu au alte defecte imunologice decelabile.

Sindromul „pielii opărite" stafilococice (S.S.S.S. — *staphylococcal scalded-skin syndrome)*, asemănător clinic cu sindromul Lyell, apare foarte rar la persoane normale sau imunodeprimate: febră, bule stafilococice generalizate rapid care se exfoliază, dînd aspect de arsură gravă.

Frotiurile și culturile din puroi, hemoculturile și antibiograma stafilococilor izolați precizează etiologia și ghidează antibioticoterapia, cînd aceasta este necesară.

Terapia este în funcție de forma clinică.

Stafilocociile superficiale se tratează de cele mai multe ori exclusiv local, nespecific, prin degresarea pielii cu

apă și săpun sau cu alcool, dezinfecția ei cu hexaclorofen 3% care are acțiune antistafilococică remanentă (săpun *Triumf)* sau cu *Bromocet* lăsat să se usuce pe piele, pentru evitarea extinderii infecție la alte zone tegumentare. Pustulele și furunculele mai mari, abcesele, flegmoanele, panarițiile, hidroadenitele se deschid chirurgical, fără a se stoarce (!) și se pansează, avînd grijă a nu irita tegumentele din jur (fixare cu mastisol și nu cu leucoplast).

Furunculul antracoid și *stafilococia malignă a feței* se tratează cu antibiotice antistafilococice alese după antibiogramă (de obicei oxacilină, cloxacilină, eritromicină sau — pentru tulpinile sensibile — penicilină G), administrate pe cale generală, în doze mari și prelungit (cca o săptămînă după defervescență și vindecare locală). În tromboflebitele de sinus cavernos se asociază terapia anticoagulantă.

Furunculoza și hidroadenitele recidivante cronice se tratează cel mai bine prin metodele descrise anterior, asociate cu măsuri riguroase de profilaxie a autoreinfectării: evitarea transmiterii infecției de la leziunile în evoluție sau din locurile obișnuite de portaj stafilococic (nas, scalp, regiunea perineală), pansarea corectă a leziunilor abcedate, îmbăierea zilnică cu dezinfecția repetată și remanentă a tegumentelor, schimbarea zilnică a rufăriei de corp, de pat, a prosoapelor și batistelor. Se va căuta să se depisteze și să se corecteze un eventual diabet sau stare de imunodeprimare. Vaccinurile (auto sau *stock)* sînt de obicei ineficace.

Acneea vulgară este întreținută de efectul iritativ al acizilor grași liberi produși din trigliceridele sebumului de către stafilococi coagulazonegativi și de către *Corynebacterium acnes.* Tetraciclina se concentrează în glandele sebacee și epiteliul folicular, scade acțiunea lipolitică a acestor bacterii și conținutul de grăsimi din sebum, fapt care explică parțial eficiența ei (inconstantă) în această boală, spre deosebire de peniciline care sînt inactive. Se administrează tetraciclină 1 g/24 ore, 2 săptămîni, scăzînd apoi progresiv pînă la o doză minimă eficace de întreținere. Se poate folosi mai comod doxiciclina *(Vibramycin)* timp de 5—7 zile, 100 mg/24 ore, apoi o dată la 2 zile. Se adaugă măsuri de degresare a pielii.

Impetigo neonatorum se tratează local: îndepărtarea crustelor cu comprese cu apă caldă, apoi aplicații de *Negamicin B.* În formele grave este necesară antibioticoterapia sistemică (oxacilină).

Profilaxia stafilocociilor cutanate se face prin măsuri de igienă și eventual folosirea de antiseptice antistafilococice preferabil remanente. Hexaclorofenul (săpun, pulbere, emulsii, loțiuni) este un foarte bun dezinfectant antistafilococic care poate fi folosit cu atenție și la sugari (concentrații mai mari de 1—3% pe timp prelungit pot fi toxice). Acidul boric este inactiv și toxic și, ca atare, trebuie exclus dintre dezinfectante. În stafilocociile cutanate cronice poate fi uneori utilă sterilizarea portajului nazal prin aplicări locale de pomezi cu neomicină — bacitracină *(Negamicină B)* sau clorhexidină 0,5%, dar recolonizarea stafilococică se produce de obicei repede după încetarea profilaxiei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Carbon C. — Un antibiotique antistaphylococcique, Nouv. Presse méd., 1974, 3, 1 563.

Herell W. E. — Is hexaclorophene effective and safe?, Clin. Med., 1972, *79*, 13.

Hill H. R. și colab. — Deffect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent „cold" staphylococcal abscesses, Lancet, 1974, *2*, 617.

Norden C. W., Mendelow H. — Staphylococcal scalded-skin syndrome in adults, New Engl. J. Med., 1974, *290*, 577.

14.6. INFECȚIILE CUTANATE STREPTOCOCICE

Streptococii hemolitici grupa A, mai rar grupele B, C, pot produce diverse infecții cutanate, de obicei benigne, uneori recidivante. Aceste infecții pot determina uneori, ca și alte boli streptococice (angine, scarlatină), complicații poststreptococice cu patogenie imunologică: glomerulonefrită, mai rar reumatism, endocardită, coree. Infecția se produce prin soluții de continuitate ale pielii, exogen sau endogen (purtătorii faringieni).

Diagnosticul clinic este de obicei ușor de pus.

Erizipelul începe brusc, după o incubație de 1—4 zile, cu sindrom infecțios general intens (febră, frison, cefalee, curbatură). După cîteva ore apare un placard roșu, supradenivelat, cu burelet marginal bine delimitat de obicei, uneori cu prelungiri neregulate, care se extinde periferic timp de 3—5 zile, după care culoarea devine mai violacee și apoi pălește începînd de la centru. Pe suprafața placardului apar deseori flictene cu conținut gălbui, care — după spargerea lor — formează cruste galbene („melicerice") caracteristice. Rareori, conținutul flictenelor este hemoragic sau ele se transformă necrotic sau gangrenos. Pielea din jur este întinsă, există un edem (mare în regiunile cu țesut celular lax abundent). Durerile locale sînt mici (mai mult o senzație de tensiune). Există o adenită regională dureroasă, uneori și limfangită. Localizarea cea mai frecventă este la față, începînd la unghiul ocular intern, nas sau ureche și extinzîndu-se deseori simetric, „în fluture", pe ambii obraji. Adesea el apare la gambă, poarta de intrare fiind o escoriație accidentală, sau o micoză cronică interdigitală sau a unghiilor care poate determina recidive ale erizipelului. Rareori, el este localizat pe alte tegumente, organele genitale, scalp sau pe mucoase.

Evoluția sa este benignă, vindecarea producîndu-se în circa o săptămînă, mai tardiv la membrele inferioare, unde poate abceda (dureri locale accentuate, persistente, fluctuență, deseori pe suprafețe foarte limitate). La diabetici și imunodeprimați se pot produce septicemii, endocardite, pleurezii purulente. Rar apar după circa 2 săptămîni complicații ca glomerulonefrita difuză acută sau reumatismul acut. Recidivarea sa duce frecvent la o indurație a tegumentelor gambei, cu insuficiență circulatorie cronică, limfatică și venoasă, uneori și ulcere cronice.

Bolnavul are leucocitoză cu polinucleoză, VSH crescută, rar hemoculturi pozitive.

Impetigo contagiosa este produs de obicei de streptococi din alte grupe decît A, mai rar de stafilococi care pot însă suprainfecta leziunile. El se caracterizează prin apariția de vezicule superficiale — situate de obicei la pliurile cutanate (buze, ureche, nas etc.) — care se sparg, formînd cruste melicerice caracteristice. Evoluția este benignă, afebrilă, dar deseori prelungită.

Limfangitele sînt produse de cele mai multe ori de streptococi grupa A. În urma unei mici soluții de continuitate tegumentare, uneori neobservate,

apar — începînd de la mîini sau picioare — dungi de limfangită dureroasă, care se extind deseori spre axile sau regiunile inghinale, determinînd adenite dureroase. Uneori există și manifestări infecțioase generale.

Rinitele streptococice, asociate uneori cu faringite, evoluează la copii sub 3 ani cu rinoree sero-purulentă, care irită orificiile nazale, adenopatii (la copiii mai mari de 6 luni) și febră mică care durează 4—8 săptămîni („streptococoză"). Circa 75% din adenitele cervicale ale copiilor sînt streptococice, putînd apărea cam la 2 săptămîni după o rinofaringită.

Plăgile, arsurile, eczemele, herpesul simplex, varicela, zona și alte boli care lezează tegumentele se pot suprainfecta cu streptococi („se impetiginizează"). Crustele melicerice, haloul eritematos, limfangita, febra, sugerează clinic etiologia streptococică.

Streptococii grupa B (Streptococcus agalactiae), considerați anterior ca patogeni doar pentru animale (mastita bovină), există ca saprofiți în flora vaginală la circa 5% dintre femei și colonizează asimptomatic cca 2% dintre nou-născuți. Ei produc simptome doar la circa 1,5% dintre mame (vaginită, subfebră, rareori infecții puerperale grave, mai ales cînd intervalul dintre ruptura membranelor și expulzie este mare). Nou-născuții subponderali se pot infecta în cursul nașterii, făcînd infecții grave (boala membranei hialine, septicemii, meningite).

Diagnosticul de laborator al infecțiilor streptococice se face prin cultivarea puroiului, exsudatului nazofaringian, produsului de puncție ganglionară, secrețiilor vaginale etc. pe geloză-sînge de oaie 5%. Adaosul la fiecare mililitru de mediu de neomicină 30 μg, acid nalidixic 15 μg și amfotericină B 3 μg inhibă 80% din restul florei asociate, crescînd randamentul izolării streptococilor. Tiparea streptococilor grupa A (testul cu bacitracină) este utilă doar la bolnavii cu antecedente de reumatism acut. Antibiograma este inutilă de obicei, streptococii patogeni (cu excepția enterococilor) fiind întotdeauna sensibili la betalactamine, macrolide, lincosanide, cotrimoxazol. Cercetarea antistreptolizinelor O este de obicei inutilă în streptocociile cutanate.

Terapia este variată în funcție de forma clinică.

Erizipelul, limfangitele, rinofaringitele, plăgile și arsurile infectate se tratează cu penicilină G sau V, timp de cel puțin 10 zile. La cei alergici la penicilină se folosește eritromicină sau cotrimoxazol.

Abcesele, flegmoanele, erizipelele abcedate se incizează și se drenează.

Impetigoul se tratează local prin îndepărtarea crustelor cu comprese cu apă caldă (nu cu acid boric!) și aplicații locale de *Negamicin B*.

Profilaxia se face prin măsuri de igienă. Recidivarea erizipelului gambelor poate fi parțial prevenită prin tratarea micozelor digitale (antimicotice local, evitarea transpirației, formolizarea încălțămintei). Parturientele purtătoare sau cu infecții cu streptococ grupa B și cu factori mari de risc (ruptură prematură a membranelor, amniotomie, travaliu prelungit) beneficiază de profilaxia cu penicilină G.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Manicatide E., Horhogea G. — Aspecte clinicoepidemiologice ale infecțiilor produse de streptococii grupa B, Viața med. (Buc.), 1975, 22, 9.

Reid T. M. S. — Emergence of group B streptococci in obstetric and perinatal infections, Brit. med. J., 1975, 2, 533.

14.7. ERIZIPELOIDUL ROSENBACH

Este o dermită rară produsă de bacilul grampozitiv *Erysipelothrix insidiosa (rhusiopathiae)*, larg răspîndit în natură, mai ales la porci (rujetul porcilor) şi la peşti. Infecţia se produce de obicei la mîini, prin contactul cu carnea crudă.

Diagnosticul clinic se pune pe apariţia după o incubaţie de 1—7 zile a unui placard roşu-violaceu, proeminent, net delimitat, precedat uneori de prurit, parestezii, dureri apărute mai ales la mişcări şi căldură şi mai puţin la presiune. Ţesuturile moi din jur şi articulaţiile adiacente sînt tumefiate, dureroase. După 1—2 zile, placardul se extinde centrifug, lent (circa 1 cm/zi), cuprinzînd uneori şi degetele vecine, rareori pînă la ultima falangă, şi mîna pînă la articulaţia pumnului. Rareori există limfangită, adenită satelită. Febra este absentă. După mai multe zile, leziunea începe să retrocedeze de la centru, vindecarea producîndu-se în 2—4 săptămîni, uneori mai tîrziu. Rareori se produc recăderi, cîteodată chiar după cîteva luni.

Diagnosticul etiologic se pune prin izolarea bacteriei pe medii uzuale, dintr-o mică cantitate de soluţie salină izotonică injectată în placard, sau din ţesutul scos prin biopsie din marginea placardului. Inocularea intraperitoneală la şoarece produce moartea acestuia în 2—4 zile.

Foarte rar se produc artrite, endocardite.

Terapia cu penicilină G 1,2 mega U.I./24 ore, sau cu tetraciclină 1—1,5 g/24 ore, timp de 7—14 zile, dă rezultate bune. Sînt eficace şi eritromicina sau cloramfenicolul.

14.8. ANTRAXUL

Antraxul sau cărbunele este o boală produsă de *Bacillus anthracis*, transmisă omului pe cale cutanată şi foarte rar digestivă sau respiratorie, de la animale (ovine, caprine, bovine, porcine, cabaline ş.a.). Forma cea mai obişnuită la om este cea cutanată, produsă prin contactul cu ţesuturile animalelor sacrificate (de obicei de necesitate) sau cu lîna, părul, pielea sau făina preparată din oasele lor (sporii sînt extrem de rezistenţi). Foarte rar, boala produce pneumonii, infecţii digestive, septicemii, meningite.

Diagnosticul antraxului *cutanat* se pune de obicei uşor pe criterii clinice şi epidemiologice (caracter de boală profesională la persoanele din sectorul agrozootehnic, industria lînei etc.). Incubaţia este de 2—5 zile. Există două forme clinice:

a) *Pustula malignă* începe printr-o maculopapulă pruriginoasă, care apare la locul inoculării (de obicei pe membrele superioare, mai rar pe faţă sau gît). Ea se transformă într-o vezicula cu conţinut hemoragic închis la culoare, care se ulcerează şi ia aspectul unei escare negre înconjurată de o coroană de vezicule. Leziunea, nedureroasă, este însoţită de un edem gelatinos, uneori foarte mare cînd ea este situată la gît sau faţă, şi de o adenită regională moderat dureroasă. Escara se desprinde în cîteva săptămîni, lăsînd o cicatrice definitivă. Sindromul infecţios general este de obicei discret, dar în formele grave, septicemice, el este foarte intens, iar mortalitatea mare.

b) *Edemul malign* este caracterizat printr-o escară minimă însoţită de un edem enorm, deformant (producînd obstrucţie respiratorie uneori), cu te-

gumentele lucioase, neeritematoase, care prezintă deseori flictene hemoragice și zone necrotice ce se ulcerează. Febra este foarte mare, însoțită de frisoane, starea generală foarte alterată și mortalitatea mare.

Cărbunele intestinal ia aspectul unei enterocolite hemoragice, cu sindrom infecțios general grav însoțit de șoc.

Cărbunele amigdalian are aspect ulceroedematos și evoluție severă.

Cărbunele pulmonar, produs prin infecție aerogenă la cei ce prelucrează lînă contaminată, evoluează ca o pneumonie hemoragică foarte severă, însoțită deseori de mediastinită și pleurezie hemoragică.

Meningita cărbunoasă este metastatică, în cursul septicemiei și este caracterizată prin aspectul hemoragic al L.C.R.

Cazurile severe au leucocitoză cu polinucleoză și VSH crescută.

Diagnosticul etiologic este pus prin efectuarea de frotiuri colorate Gram (bacili grampozitivi mari cu capetele tăiate în unghi drept) și culturi pe medii uzuale, din produsele: lichid scos de sub escară sau din vezicule, exsudat faringian, materii fecale, spută, lichid pleural, L.C.R., organe de la necropsie. Hemoculturile sînt pozitive, uneori chiar în formele medii. Imunofluorescența permite identificarea rapidă a bacililor cărbunoși în produsele patologice amintite. Antigenul cărbunos poate fi evidențiat în țesuturile animalelor moarte de cărbune prin reacția Ascoli (reacție de precipitare în tub cu ser anticărbunos).

Terapia de elecție este penicilina G, 1—10 mega U.I./24 ore, administrată pe durată de 7—10 zile. Ea influențează manifestările sistemice și edemul, evită și influențează complicațiile, sterilizează repede lichidul din vezicule și flictene, dar nu evită formarea escarei și nu o sterilizează. La persoanele alergice la penicilină se administrează tetraciclină, eritromicină, cloramfenicol sau streptomicină.

În formele severe se adaugă terapie intensivă circulatorie și/sau respiratorie, corticosteroizi. Serul anticărbunos este aproape total scos din uz.

În cazul unor pierderi mari de țesut (mai ales la pleoape) sînt necesare intervențiile plastice, grefele.

Profilaxia. Bolnavul este declarat (grupa A) și izolat pînă la căderea escarei. Animalele moarte de antrax sînt arse sau îngropate la 3 m și acoperite cu var nestins. Lîna și părul se dezinfectează înainte de a fi prelucrate. Vaccinarea animalelor din regiunile endemice a dat rezultate bune.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Herrell W. E. — Corticosteroids combined with penicillin in treatment of antrax, Clin. Med., 1968, *75*, 12.

Lamb R. — Anthrax, Brit. med. J., 1973, *1*, 157.

14.9. HERPESUL SIMPLEX

Herpesul simplex, infecție dintre cele mai frecvente ale omului, este produsă de *Herpesvirus hominis*. Infecția evoluează de obicei inaparent sau cu determinări cutaneomucoase benigne. Mai rar se produc determinări extracutanate sau sistemice severe. După infecția primară din copilărie, de obicei asimptomatică sau cu diverse localizări, virusul persistă timp îndelungat, latent, în celule — cu toată prezența anticorpilor neutralizanți — și produce, deseori repetat, episoade de acutizare cutanată.

Serotipul 1 produce infecţii deasupra nivelului taliei (herpesul facial, keratoconjunctivită, stomatită, encefalită).

Serotipul 2 produce mai ales herpesul genital recidivant şi cele mai multe cazuri de herpes visceral diseminat. Meningita poate fi produsă de ambele serotipuri.

Diagnosticul herpesului *cutaneomucos* este de obicei uşor de făcut pe criterii clinice.

Herpesul recidivant cutaneomucos se manifestă prin apariţia unei senzaţii slabe de arsură cutanată şi a unor mici papule grupate care se transformă rapid într-un buchet de vezicule superficiale cu conţinut clar, uneori pe un fond uşor eritematos. În zilele următoare, veziculele încep să se usuce, se transformă apoi în cruste care se desprind după o evoluţie totală de 1—2 săptămîni, fără a lăsa cicatrice. Localizările obişnuite sînt labiale (la joncţiunea cutaneomucoasă), în jurul orificiilor nazale şi auriculare, faciale, genitale externe, eventual cu determinări uretrocistice, prostatice. Nu există de obicei adenită şi fenomene generale infecţioase. Foarte rar veziculele se suprainfectează bacterian. Herpesul cutaneomucos recidivează frecvent, în acelaşi loc sau în alte regiuni, fără o cauză declanşatoare evidentă, sau în legătură cu ciclul menstrual (herpesul catamenial), diverse boli febrile (pneumonii, meningite, malarie etc.), tulburări digestive acute uşoare, oboseală, emoţii, expunere la soare etc.

Vulvovaginita herpetică, adevărată boală venerică, este o infecţie primară cu serotipul 2, tradusă prin vezicule, uneori confluente, care se ulcerează foarte repede, sînt dureroase, produc disurie (cistită), adenită inghinală, febră, curbatură, durata bolii fiind de 2—3 săptămîni. Bolnavele care fac episoade repetate au o incidenţă crescută de cancer cervical.

Herpesul traumatic este o infecţie primară care apare pe locul unui traumatism uşor (escoriaţie sau doar sărut), mai ales la degete (panariţiul herpetic al anesteziştilor şi surorilor). Local apar veziculele caracteristice, însoţite deseori de febră mică timp de cîteva zile şi uneori de recidive în acelaşi loc.

Eczema herpeticum (erupţia variceliformă Kaposi) este o infecţie primară rară, foarte gravă, care apare la persoane cu eczeme sau dermatite atopice cu leziuni active sau inactive. Clinic seamănă foarte mult cu *eczema vaccinatum*, varicela severă şi chiar cu variola. Pe un fond febril intens şi stare generală profund alterată, care durează circa 2 săptămîni, apar cîteva episoade de vezicule grupate, răspîndite pe diferite zone tegumentare, dar mai ales pe cele afectate de dermatita cronică favorizantă. Uscarea şi crustizarea se produc ca la herpesul recidivant. Boala poate evolua uneori letal.

Localizările extracutanate ale infecţiei herpetice au aspecte clinice şi gravitate variată, iar diagnosticul etiologic este de obicei posibil doar prin investigaţii virusologice.

Gingivostomatita herpetică acută, expresia unei infecţii primare, este mai obişnuită la copiii de 1—4 ani. Boala evoluează cu febră şi alterarea moderată a stării generale timp de circa o săptămînă, cu vezicule — uneori grupate — pe mucoasa jugală, gingivală, faringiană sau linguală. Veziculele se rup foarte repede, producînd ulceraţii foarte dureroase pe fond roşu, edemaţiat, precum şi salivaţie, disfagie, uneori şi sîngerări uşoare. Ganglionii

regionali sînt măriți și dureroși. Spre deosebire de stomatita aftoasă recidivantă (aftoza bucală neinfecțioasă), gingivostomatita herpetică nu recidivează.

Keratoconjunctivita herpetică evoluează de obicei cu un sindrom infecțios general febril, o conjunctivită congestivă și o keratită, unilaterală de obicei, cu opacități și ulcerații corneene superficiale (uneori perforații) și adenopatie preauriculară. Boala poate dura cîteva săptămîni și uneori recidivează, determinînd cicatrice corneene, care afectează vederea. Uneori există vezicule palpebrale care sugerează mult etiologia herpetică.

Meningita herpetică are aspectul unei meningite seroase benigne. Asocierea herpesului cutanat este rară.

Meningoencefalita herpetică, mai frecventă decît se crede, poate determina leziuni necrotice în focar, situate mai ales în lobul temporoparietal, care imprimă bolii un aspect pseudotumoral sau de abces cerebral. 1/3 din cazuri sînt mortale și 1/2 din supraviețuitori rămîn cu sechele. Boala este doar în 1/3 din cazuri însoțită de herpes cutanat concomitent.

Este posibil ca virusul să mai producă paralizie facială, nevralgie de trigemen, nevrite periferice, radiculite, mielite, boli nervoase cronice, psihopatii, hepatite acute, infecții intrauterine cu avort, encefalite discrete cu întîrzieri mintale consecutive.

Herpesul visceral diseminat este o formă clinică foarte gravă, aproape întotdeauna mortală. Ea apare la nou-născuții (mai ales prematuri) proveniți din mame cu o infecție herpetică primară sau cu vulvovaginită herpetică recidivantă. Boala începe către sfîrșitul primei săptămîni de viață și evoluează ca o septicemie foarte gravă: hiper- sau hipotermie, vărsături, icter, hepatosplenomegalie, insuficiență respiratorie, șoc, moarte. Herpesul cutanat este deseori absent. În toate organele se găsesc leziuni necrotice.

Diagnosticul virusologic al infecției herpetice este util doar în meningoencefalita herpetică, mai puțin în keratoconjunctivită, boli care pot beneficia de o terapie etiologică. Se urmărește mai ales evidențierea virusului în țesuturile biopsiate, lichidul vezicular sau stratul leucocitar al sîngelui, prin metode rapide (microscopie electronică sau imunofluorescență) sau mai lente (cultivarea pe culturi de fibroblaști de plămîn embrionar uman). Virusul poate fi demonstrat frecvent în creier și numai foarte rar în L.C.R. Serologia (R.F.C., testul de neutralizare) este utilă numai în infecțiile primare, doar aici producîndu-se creșteri semnificative ale titrurilor. Anticorpi specifici pot fi găsiți și la persoanele normale în ser și L.C.R., precum și în varicelă, zoster sau în alte boli, mai ales febrile. Examenele serologice nu pot diferenția între ele infecțiile produse de serotipurile 1 și 2. Infecțiile intrauterine produc la nou-născut, la 2—3 săptămîni de la naștere, anticorpi specifici din grupa IgM care persistă pînă la 9 luni.

În produsul de grataj al fundului veziculelor se pot evidenția celule gigante (polikariocite) — cu incluzii eozinofile intranucleare și uneori cu citoplasmă balonizantă — care lipsesc în infecțiile produse de poxvirusuri. Pe secțiunile din țesuturi se găsesc inconstant celule cu incluzii intranucleare tip A Cowdry-Lipschütz care ajută diagnosticul intraoperator rapid al encefalitei herpetice pseudotumorale. Absența lor nu exclude însă diagnosticul.

Terapia *herpesului cutanat* este de obicei inutilă. Aplicaţiile locale cu chimioterapicul antiviral idoxuridină 5—40% în dimetilsulfoxid poate scurta evoluţia.

Herpesul genital recidivant este foarte greu de influenţat. Unele tratamente au dat rezultate favorabile încă insuficient verificate: badijonarea cu proflavină 0,1%, urmată de iradierea cu un bec fluorescent/ incandescent de 100 W timp de 10 minute; badijonarea cu acridinoranj sau cu roşu neutru; idoxuridină aplicată local; cotrimoxazol 2 g/24 ore, început cît mai precoce şi continuat timp de 7 zile. În caz de eşec se poate încerca amantadină *(Viregyt)* 200 mg/24 ore, cu rezultate mai slabe. Vaccinarea/ autovaccinarea antiherpetică, vaccinarea antivariolică, gamaglobulinele sînt ineficace.

Gingivostomatita herpetică se tratează prin menţinerea igienei locale (spălături repetate), terapia locală a suprainfecţiei bacteriene *(Faringosept, Negamicin)*, calmarea durerilor înaintea meselor (aplicaţii locale de xilină 1%) şi asigurarea unei hidratări şi alimentaţii suficiente.

Keratoconjunctivita herpetică se tratează etiologic de către oftalmolog prin instilaţii conjunctivale repetate la 1—2 ore de idoxuridină 1% *(Dendrid, Iduviran)* sau de citarabină *(Alexan)* 5%, care scurtează evoluţia, limitează complicaţiile, dar nu previn recidivele. Corticosteroizii sînt de obicei contraindicaţi, putînd agrava ulceraţiile. Ei pot fi uneori folosiţi — cu atenţie — în leziunile stromale.

Meningoencefalita herpetică se tratează etiologic cu idoxuridină, citarabină sau adeninarabină, administrate pe cale sistemică (vezi cap. Encefalitele).

Herpesul diseminat visceral răspunde favorabil, uneori rapid, la citarabină 0,3—2 mg/kilocorp pe zi, timp de 5 zile, sub controlul zilnic al hemogramei.

Profilaxie. Deoarece la circa 50% din gravidele cu herpes genital se produc infecţii neonatale, dintre care o jumătate cu evoluţie gravă, este indicată intervenţia cezariană care reduce mult aceste riscuri.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Gosling P. H. — Treatment of genital herpes. Brit, med. J., 1974, *3*, 473.

* * * — Herpes virus and psyhychiatric disorders, Brit. med. J., 1971, *1*, 418.

Juel-Jensen B. E. — Severe generalized primary herpes treated with cytarabine, Brit. med. J., 1970, *2*, 154.

Nahmias A. J., Roizman R. — Infection with herpes simplex viruses 1 and 2 (Third of three parts), N. Engl. J. Med., 1973, *289*, 781.

Russell A. S., Saertre A. — Antibodies to herpes-simplex virus in „normal“ cerebrospinal fluid, Lancet, 1976, *1*, 64.

* * * — Treatment of genital herpes, Brit. med. J., 1974, *2*, 461.

* * * — Workshop on the treatment and prevention of herpes simplex virus infections (From the National institute of health), J. infect. Dis., 1973, *127*, 117.

15

INFECȚIILE SISTEMICE

În afara infecțiilor frecvente care afectează exclusiv sau preponderent anumite țesuturi, organe sau aparate (infecțiile locale, ale aparatului respirator, digestiv, urinar, genital, ale sistemului nervos), există un număr mai mic de infecții sistemice (sau generalizate). Acestea afectează întregul organism, producînd dezechilibre funcționale și leziuni organice multiple, deseori cu anumite predilecții în funcție de etiologie. Ele sînt consecința diseminării hematogene a infecției, pătrunse printr-o anumită poartă de intrare, ca urmare a tipului și particularităților de virulență a agentului patogen, a raporturilor topografice ale focarului infecțios cu sistemul circulator și a rezistenței specifice a organismului-gazdă.

Etiologia acestor infecții este foarte variată, pe primul loc în zonele temperate situîndu-se bacteriile piogene, cele enterale aerobe și anaerobe, cele oportuniste, mai rar leptospirele, bacilul tuberculos, toxoplasmele, brucelele și foarte rar malaria, fungii, virusurile.

Diagnosticul de infecție sistemică este sugerat *clinic* de un sindrom infecțios general acut sau subacut, de obicei sever, uneori însoțit de frisoane și deseori de hepatosplenomegalie. La acestea se asociază de obicei manifestări nespecifice din partea mai multor aparate sau sisteme (respiratorii, gastrointestinale, hepatice, renale, meningocerebrale, cutanate, ganglionare, articulare etc.), grupate uneori în sindroame sugestive sau caracteristice pentru o anumită etiologie.

Aspectul clinic de infecție sistemică poate fi simulat însă și de unele supurații profunde, mai greu decelabile, precum și de variate boli neinfecțioase, mai puține ca număr absolut decît cele infecțioase. Ele pot realiza, mai ales în perioada inițială, aspectul de boli febrile nediferențiate prelungite. În diagnosticul diferențial intră astfel în discuție limfoamele și hemopatiile maligne, neoplasmele febrile, bolile de țesut conjunctiv, unele imunopatii, vasculite, granulomatoze, boli periodice, boli cu etiopatogenie obscură,

precum şi — cîteodată — falsele febre prelungite. Examenul clinic complet, repetat deseori pe parcurs, este de cea mai mare importanţă pentru diagnostic.

Anamneza şi ancheta epidemiologică sînt adesea foarte utile în orientarea diagnosticului etiologic, mai ales în unele zoonoze, boli tropicale, infecţii nozocomiale (postoperatorii etc.) şi unele septicemii (mai ales cele *post-abortum)*.

În toate bolile cu caractere ce sugerează o infecţie sistemică trebuie urgent presupusă de la început etiologia bacteriană care poate fi relativ uşor demonstrată şi care are o foarte eficientă replică terapeutică. Investigaţiile în vederea stabilirii altor etiologii infecţioase sau neinfecţioase, foarte preţioase şi ele, nu dispensează însă niciodată de efectuarea, pe primul plan a investigaţiilor bacteriologice.

Metodele nespecifice de laborator (investigaţiile hematologice, biochimice, imunologice neinfecţioase, histologice) şi investigaţiile paraclinice (radiologice, endoscopice, scintigrafice, laparotomia exploratorie ş.a.) sînt extrem de utile în eliminarea etiologiilor neinfecţioase şi în depistarea supuraţiilor profunde, dar în măsură limitată pentru depistarea infecţiilor sistemice.

Metodele specifice de laborator (bacteriologice, virusologice, micologice, serologice etc.) constituie principala metodă de diagnostic a infecţiilor sistemice. În orice caz suspect de o asemenea infecţie trebuie făcute de urgenţă, cu precădere, investigaţiile destinate să depisteze infecţiile susceptibile de o terapie etiologică (infecţii bacteriene, fungice, cu protozoare) şi pe cele cu semnificaţie epidemiologică importantă (unele boli tropicale şi zoonoze). Evidenţierea agenţilor infecţioşi în sînge şi ţesuturi diverse are valoare maximă în infecţiile specifice, dar trebuie interpretată cu discernămînt în cele nespecifice. Reacţiile serologice au de cele mai multe ori un rol auxiliar, avînd valoare doar în întregul context epidemiologic, clinic şi de laborator.

Tratamentul infecţiilor sistemice bacteriene, fungice, parazitare beneficiază de metode etiologice care trebuie aplicate urgent. Terapia trebuie cît mai bine adaptată la sensibilitatea agenţilor respectivi şi controlată din punctul de vedere al eficienţei asupra bolii, al eventualei stări de purtător convalescent şi dintr-acela al posibilei nocivităţi.

Tratamentul nespecific (aportul nutritiv şi hidric suficient, repausul, menţinerea sau restabilirea diverselor echilibre fiziologice perturbate, prevenirea şi terapia complicaţiilor, asanarea colecţiilor purulente, micile îngrijiri ş.a.) ocupă un rol foarte important. Uneori doar ele permit menţinerea bolnavului în viaţă (terapia intensivă a insuficienţei respiratorii, circulatorii, renale etc.), iar alteori constituie singura terapie posibilă (infecţiile virale).

15.1. SEPTICEMIILE

Septicemiile sînt infecţii bacteriene (rareori fungice) foarte grave, cu evoluţie aciclică, progresivă, caracterizate prin următoarea suită de procese patologice: poartă de intrare, focar septic primar, bacteriemie şi metastaze septice (fig. 15.1.).

Poarta de intrare a bacteriilor este foarte variată: cutanată (plăgi, supuraţii superficiale, furuncule), mucoasa uterină (avortul septic), urinară (infecţii urinare), respiratorie superioară

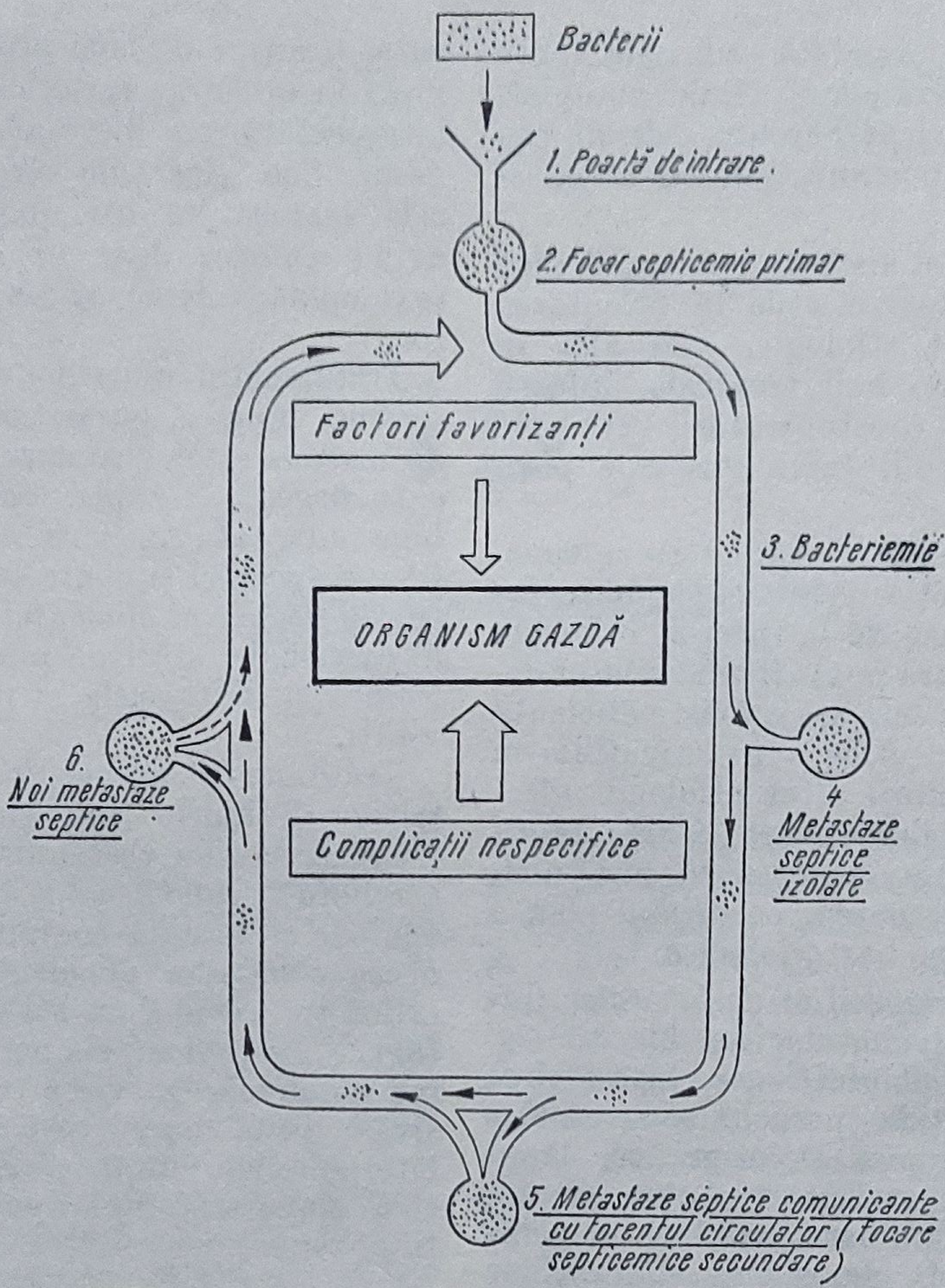


Fig. 15.1. — Patogenia septicemiilor.

Factori favorizanţi: dependenţi de organismul gazdă (deprimare a apărării antiinfecţioase locale şi sistemice) şi/sau de bacterie (virulenţă, rezistenţă la antibiotice).
Bacterii: aerobe/anaerobe, exogene/endogene, patogene/oportuniste, de un singur tip/asociate.
1. *Poartă de intrare:* tegumentară, mucoasă (genitală, urinară, respiratorie, digestivă), vasculară (cateter, perfuzii cu lichide contaminate), dentară etc. 2. *Focar septicemic primar:* comunică cu torentul circulator (venos, arterial, limfatic, portal) şi este situat în apropierea porţii de intrare sau la distanţă, în ţesuturile mai profunde, tegumente, uter, vene, peridentar, în sfera genitală, urinară, biliară etc. 3. *Bacteriemia* este intermitentă sau continuă. Bacteriile sînt vehiculate: liber, în mici cheaguri, alipite de hematii, în leucocite. 4. *Metastaze septice izolate:* nu comunică cu torentul circulator şi sînt situate în ţesuturi moi, oase, articulaţii, meninge, pleură etc. 5. *Metastaze septice comunicante cu torentul circulator:* sînt situate în endocard, vene, splină, plămîn, rinichi etc. şi joacă rol de focare septicemice secundare care întreţine septicemia. 6. *Noi metastaze septice:* sînt situate oriunde. *Complicaţii nespecifice:* şoc septic, insuficienţă renală, hepatică, respiratorie, cardiacă, cerebrală (comă), hemoliză, anemie, hemoragii, coagulare intravasculară diseminată sau parcelară, necroze ganglionare, perforaţii, manifestări imunologice (în septicemiile prelungite) etc.

(faringite, angine) sau inferioară (pneumonii), digestivă (colonul, colecistul), dentară (infecţii dentare) sau direct vasculară (cateterisme venoase prelungite, şunturi arteriovenoase pentru hemodializă, intervenţii chirurgicale pe cord şi vase, tromboflebite septice, perfuzii de soluţii intens contaminate).

Focarul primar de multiplicare a bacteriilor este situat chiar la poarta de intrare sau în vecinătatea acesteia. Aici sînt realizate condiţii de multiplicare a bacteriilor. Foarte importanţi pentru declanşarea septicemiei sînt următorii factori: deficite locale (şi generale) de rezistenţă, mai ales de tip nespecific (în special de fagocitoză) şi mai puţin de tip imunitar specific, comunicarea relativ largă cu sistemul circulator limfatic sau sanguin şi, cu rol mai mic, virulenţa mare a bacteriilor. Aceste condiţii permit o revărsare de bacterii în torentul circulator. Foarte importantă este şi prezenţa unui corp străin intravascular, intracardiac (cateter, proteză), subarahnoidian (canulă cu supapă), intrauterin (resturi ovulare, cheaguri), în părţile moi.

Bacteriemia, de obicei intermitentă, mai rar continuă, este formată dintr-un număr de bacterii direct proporţional cu gravitatea bolii, în orice caz suficient de mare pentru a depăşi acţiunea bactericidă normală a sîngelui dependentă de fagocitoză, anticorpi, complement, properdină, lizozim. În general, numărul de bacterii viabile decelabile este de cîteva zeci sau sute/ml sînge. Bacteriile sînt vehiculate libere în plasmă, adsorbite la suprafaţa hematiilor, fagocitate — dar neucise — — în leucocite, sau înglobate în microcheaguri fibrinoase.

Metastazele septice, elementele cele mai caracteristice ale septicemiilor, sînt determinate de însămînţarea hematogenă a diferitelor ţesuturi sau organe în condiţii care depăşesc reactivitatea locală şi permit constituirea de focare septice variate. Unele dintre acestea devin focare septicemice secundare, întreţinînd septicemia printr-un mecanism de tip cerc vicios, chiar dacă focarul primar a fost rezolvat, între timp, spontan sau terapeutic (de exemplu, septicemiile de origine uterină pot continua şi după rezolvarea focarului endometric).

Boala evoluează astfel progresiv, aciclic, diferit de infecţiile ciclice în care imunitatea şi rezistenţa nespecifică izbutesc deseori să lichideze spontan infecţia.

Din punct de vedere patogenic şi clinic se pot distinge în cursul septicemiilor *două faze distincte*.

Într-o primă fază, de durată foarte variabilă, în general scurtă, numărul bacteriilor (şi al mutantelor lor rezistente la antibiotice) este încă redus şi ele se află în plină multiplicare, cu maximum de susceptibilitate la antibiotice. Cantitatea de toxine, dezechilibrele funcţionale, leziunile organice sînt şi ele reduse, organismul-gazdă avînd o capacitate de reacţie favorabilă încă apreciabilă. Terapia etiologică corectă, bactericidă şi chiar bacteriostatică, împreună cu asanarea focarelor principale are acum şanse maxime să reducă numărul bacteriilor suficient de mult încît mijloacele de apărare ale organismului să lichideze pe cele restante, obţinîndu-se vindecarea relativ repede.

În faza a doua a bolii netratate, numărul bacteriilor (şi deci şi al mutantelor lor rezistente) creşte foarte mult, o mare parte din ele fiind conţinute în focare supurate, necrotice, neirigate,

de mărime variată. Bacteriile se află în mare parte în stare „dormindă", deci mult mai puțin susceptibile la antibiotice, și la adăpost de fagocite și de antibiotice care difuzează foarte puțin în aceste focare. Dezechilibrele funcționale și diferitele leziuni organice sînt mult mai mari, capacitatea de rezistență la infecții este considerabil scăzută. Vindecarea este mult mai greu de obținut și numai prin metode foarte agresive: antibioticoterapie bactericidă, asanare chirurgicală a multiplelor focare supurative, terapie intensivă complexă de reechilibrare.

Etiologia septicemiilor este foarte variată, practic orice bacterie sau fung patogen, oportunist sau pur saprofit putînd determina boala, invers proporțional cu capacitatea reactivă a organismului-gazdă. Astfel, la persoanele sănătoase anterior, agenții cei mai frecvent întîlniți sînt bacteriile patogene sau oportuniste, aerobe și anaerobe, aflate normal sau patologic pe tegumente și mucoase: stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, hemofili, colibacili, klebsiele, protei, piocianici, clostridii, bacteroizi, fuziformi etc. La persoanele imunodeprimate prin vîrstă, boli severe de fond, tratamente imunodepresive și la cele aflate sub tratament cu antibiotice, septicemiile pot fi produse și de bacterii strict saprofite în condiții normale (difteroizi, genul *Bacillus*, *Serratia*, *Vibrio fetus* ș.a.). Se remarcă în general o creștere progresivă a incidenței bacililor gramnegativi aerobi și anaerobi, precum și a oportuniștilor și saprofiților.

Terminologia folosită nu este unitară. În general se folosește termenul de *septicemie* pentru infecțiile metastazante produse de bacterii nespecifice. Uneori însă termenul este aplicat și în cazul unor infecții cu aceleași caractere patogenice produse de bacterii specifice: bacilul cărbunos, tific sau alte salmonele, pestos, tularemic, tuberculos, gonococ ș.a. Rareori termenul este aplicat și pentru unele viroze care produc metastaze vizibile multiple (de exemplu, herpesul diseminat al nou-născutului). Termenul nu este folosit pentru alte boli specifice care au totuși o diseminare hematogenă multiplă ca bruceloza, leptospirozele, rickettsiozele, unele parazitoze (amibiaza, malaria, filariaza, cisticercoza ș.a.), infecțiile virale cu viremie, micozele sistemice ș.a.

Termenul de *bacteriemie* definește trecerea tranzitorie a unor bacterii în sînge, în cantitate mică și fără a determina metastaze, așa cum se produce frecvent în mod normal (în cursul masticației, digestiei), în cursul unor infecții localizate (dentare, pneumonii etc.) sau al unor manopere medico-chirurgicale (sondaje sau endoscopii urinare sau digestive, examene sau intervenții ginecologice sau chirurgicale).

Diagnosticul clinic de septicemie este sugerat de aspectul clinic al bolnavului și de prezența factorilor favorizanți depistabili deseori doar printr-o anamneză țintită.

Sindromul septicemic este constituit dintr-o poartă de intrare sau/și focar primar deseori rapid decelabile, manifestări infecțioase generale accentuate (febră oscilantă, neregulată, frisoane, stare „toxemică" cu alterarea stării generale și a senzoriului producînd apatie, somnolență), suferințe organice multiple (splenomegalie, dezechilibru nutrițional, deshidratare, insuficiență renală organică sau funcțională, acidoză etc.), erupții cutanate (embolii în cocardă cu centrul necrotic, înconjurat de o zonă hemoragică

și alta congestivă, peteșii cu centrul alb situate pe tegumente sau conjunctive, erupții necrotice sau necaracteristice) și metastaze septice (pulmonare, pleurale, cutanate, osteoarticulare, renale/perirenale, meningiene, endocardice etc.).

Evoluția poate fi uneori foarte rapidă (cu șoc, alterarea foarte rapidă a stării generale), mai frecvent acută (progresiv și neregulat agravantă), uneori subacută, cronică sau cu remisiuni și recidive (endocarditele primare, unele septicemii *post-abortum*, cele incomplet tratate). Septicemiile *post-abortum* pot evolua variat (fig. 15.5.), deseori în 2 timpi, cu o perioadă intermediară de acalmie însoțită de stingerea focarului primar, fapt care induce deseori medicul în eroare.

Complicațiile posibile sînt foarte variate: șoc toxico-septic, insuficiență renală acută, insuficiență cardiacă, icter cu patogenie mixtă (mai ales la sugari), tromboflebite septice (produse mai ales de anaerobi și în septicemiile *post-abortum*), coagulare intravasculară diseminată (diateză hemoragică, lezarea suprarenalelor, ficatului, plămînului, miocardului, șoc, teste de coagulopatie de consum).

Diagnosticul etiologic poate fi în unele cazuri stabilit prezumtiv de la început pe anumite criterii care țin de vîrstă, incidență relativă a diverselor etiologii, stare anterioară a organismului-gazdă și alți factori favorizanți, poartă de intrare și anumite constelații de manifestări clinice (tabelul 15.I.). Aceste elemente sînt de cea mai mare importanță practică în orientarea inițială a terapiei etiologice, înainte de obținerea rezultatelor bacteriologice. Etiologia anaerobă este sugerată de relația focarului cu mucoasele (digestivă, uterovaginală), prezența de sînge negricios, țesuturi necrotice, gaze în țesuturi, miros putrid al secrețiilor, icter, tromboflebite septice, tratamente anterioare recente cu aminoglicozide.

Metodele nespecifice de laborator ajută în măsură limitată diagnosticul de septicemie. Numărul leucocitelor periferice este în 50—60% dintre cazuri mai mare de 10 000/mmc, dar la celelalte el este normal sau chiar scăzut. Asocierea leucocitozei peste 10 000/mmc cu prezența de vacuole intraleucocitare, trombocitopenie relativă (mai mică de 150 000/mmc) sau absolută și scăderea fosforului organic seric sub 2 mg/100 ml pledează puternic pentru septicemie, mai ales cu bacili gram-negativi enterali. Testul NBT *(nitro blue test)* și cel cu etanol sînt foarte nespecifice. Creșterea VSH, prezența anemiei, a retenției azotate pledează și ele nespecific pentru septicemie, în contextul clinic.

Examenele paraclinice (radiologice, scintigrafice etc.) și de specialitate (genital, ORL, urologic, neurologic etc.) sînt foarte importante în depistarea focarului primar și a metastazelor. Scintigrafia cu galiu permite deseori evidențierea focarelor supurate profund situate.

Etiologia poate fi precizată doar prin izolarea bacteriei etiologice din sînge și din metastaze, investigații care trebuie făcute întotdeauna urgent și corect, de ele depinzînd alegerea corectă a antibioticelor optime (fig. 15.2.).

Hemocultura este principala metodă de diagnostic etiologic. La orice suspiciune de septicemie trebuie prelevate 3—5 hemoculturi, în condiții aerobe și anaerobe, preferabil înainte de aplicarea oricărui antibiotic, sau măcar la 12—24 de ore de la ultima administrare. Neutralizarea *in vitro* a antibio-

Tabelul 15.1.

Elemente clinice de diagnostic etiologic prezumtiv al septicemiilor

Bacteria	Incidenţa (↗ în creştere)	Factori favorizanţi				Aspect clinic			
		Vîrstă	Boli/stări fiziologice de fond	Tratamente anterioare	Poartă de intrare, focar primar	Şoc	Metastaze, complicaţii	Icter	Evoluţie
Staphylococcus aureus	+++	Toate	Stare *post-abortum/partum*	Antibiotice cu spectru larg, intervenţii pe cord, oase	Cutanată (furunculoză, stafilococie malignă a feţei, plăgi)	Rar	Plămîn (pneumopatie buloasă), pleură, oase, articulaţii, părţi moi, endocard, pericard, meninge	Rareori	Acută, fulminantă, subacută
Staphylococcus epidermidis	+ ↗	Sugari, bătrîni	Imunodeprimare (cancer, hemopatii etc.), proteze implantate	Imunosupresive, intervenţie pe cord, catetere i.v.	Cutanată, faringiană, venoasă (cateter)	Rar	Idem	Rar	Acută, subacută
Streptococcus sp. (grupa A, B etc.)	+ ↗	Toate	Nou-născuţi, stare *post-abortum/partum*		Faringiană, uterină, otică, sinuzală, cutanată	Uneori	Părţi moi, anemie hemolitică	Uneori	Acută, fulminantă
Streptococcus faecalis	+	Bătrîni	Infecţii urinare, valvulopatii		Urinară, genitală, biliară	Rar	Endocard, piele (embolii aseptice)	Nu	Acută, subacută
Streptococcus viridans	+	Adulţi	Valvulopatii		Dentară, faringiană	Nu	Endocard, piele (embolii aseptice)	Rareori	Subacută (cu remisiuni)
Streptococcus pneumoniae	±	Toate	Infecţii respiratorii		Plămîn, faringe	Rar	Meninge, endocard, peritoneu, oase, articulaţii	Rareori	Acută (subacută)
Neisseria meningitidis	+	Copii, adulţi			Nazofaringiană	Frecvent	Meninge, piele	Uneori	Acută, fulminantă, subacută

Neisseria gonorrhoeae	±	Adulți (femei)			Genitală	Nu	Piele, articulații, peritoneu, perihepatită, endocard	Uneori	Acută, subacută
Listeria monocytogenes	±	Nou-născuți, sugari		Imunosupresive	Digestivă, respiratorie	Nu	Granulomatoză septică, meninge	Nu	Acută, subacută
Bacterii enterale (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus*)	+ ↗	Nou-născuți, bătrîni	Imunodeprimare, stare *post-abortum/partum*, catetere i.v.	Antibiotice cu spectru larg, imunodepresive, intervenții pe cord, colon, căi urinare	Urinară, uterină, digestivă (chirurgie), venoasă (catetere, soluții perfuzabile contaminate)	Frecvent	Plămîn, meninge, creier, părți moi, oase	Relativ frecvent	Acută, subacută
Pseudomonas aeruginosa	± ↗	Nou-născuți, bătrîni	Imunodeprimare	Antibiotice cu spectru larg, imunodepresive, intervenții pe cord, colon, catetere i.v.	Cutanată (arsuri), urogenitală, digestivă (chirurgie)	Uneori	Piele (pustule, bule, necroze), plămîn, meninge	Uneori	Acută, subacută
Salmonella typhimurium (și alte *Salmonella*)	±	Adulți, copii			Digestivă	Nu		Frecvent	Acută
Haemophilus influenzae	±	Nou-născuți, copii mici (adulți)	Imunodeprimare		Faringiană, pulmonară	Nu	Meninge, epiglotă, endocard, articulații	Nu	Acută, fulminantă, subacută,
Clostridium perfringens	+	Adulți	Stare *post-abortum/partum*	Intervenții pe uter, colon	Uterină, cutanată (plăgi grave), colon (chirurgie)	Frecvent	Anemie hemolitică, gaze în țesuturi (macroscopic, radiologic), rar metastaze	Frecvent	Acută, fulminantă, subacută

Tabelul 15.I. (continuare)

Bacteria	Incidența (↗ în creștere)	Factori favorizanți				Aspect clinic			
		Vîrstă	Boli/stări fiziologice de fond	Tratamente anterioare	Poartă de intrare, focar primar	Șoc	Metastaze, complicații	Icter	Evoluție
Bacteroides sp. *Fusobacterium* sp.	++↗	Toate	Stare *post-abortum/partum*, imunodeprimare (neoplasme etc.)	Imunodepresive, intervenții pe colon, uter	Uterină, colon (chirurgie)	Uneori	Plămîn, ficat, oase, părți moi (puroi fetid!), tromboflebite	Rareori	Acută, subacută, cronică
Saprofiți (difteroizi etc.)	+↗	Nou-născuți, bătrîni	Imunodeprimare (cancere, hemopatii etc.), proteze implantate	Antibiotice cu spectru larg, intervenții pe cord	Venoasă, digestivă, respiratorie	Uneori	Plămîn, meninge, endocard	Rareori	Acută, fulminantă, subacută
Fungi (*Candida albicans*)	+↗	Toate	Imunodeprimare, intervenții pe cord, catetere i.v.	Antibiotice cu spectru larg	Venoasă (catetere), cardiacă (operații), digestivă, pulmonară	Nu	Plămîn, creier, meninge	Nu	Subacută, cronică
Mixtă (2—3 aerobi, aerobi + anaerobi)	+↗	Toate	Imunodeprimare, stare *post-abortum/ partum*, toxicomanie, leucemii	Antibiotice cu spectru larg, imunodepresive, intervenții chirurgicale	Uterină, digestivă (chirurgie), venoasă (catetere)	Frecvent	Plămîn, piele, tromboflebite	Uneori	Acută

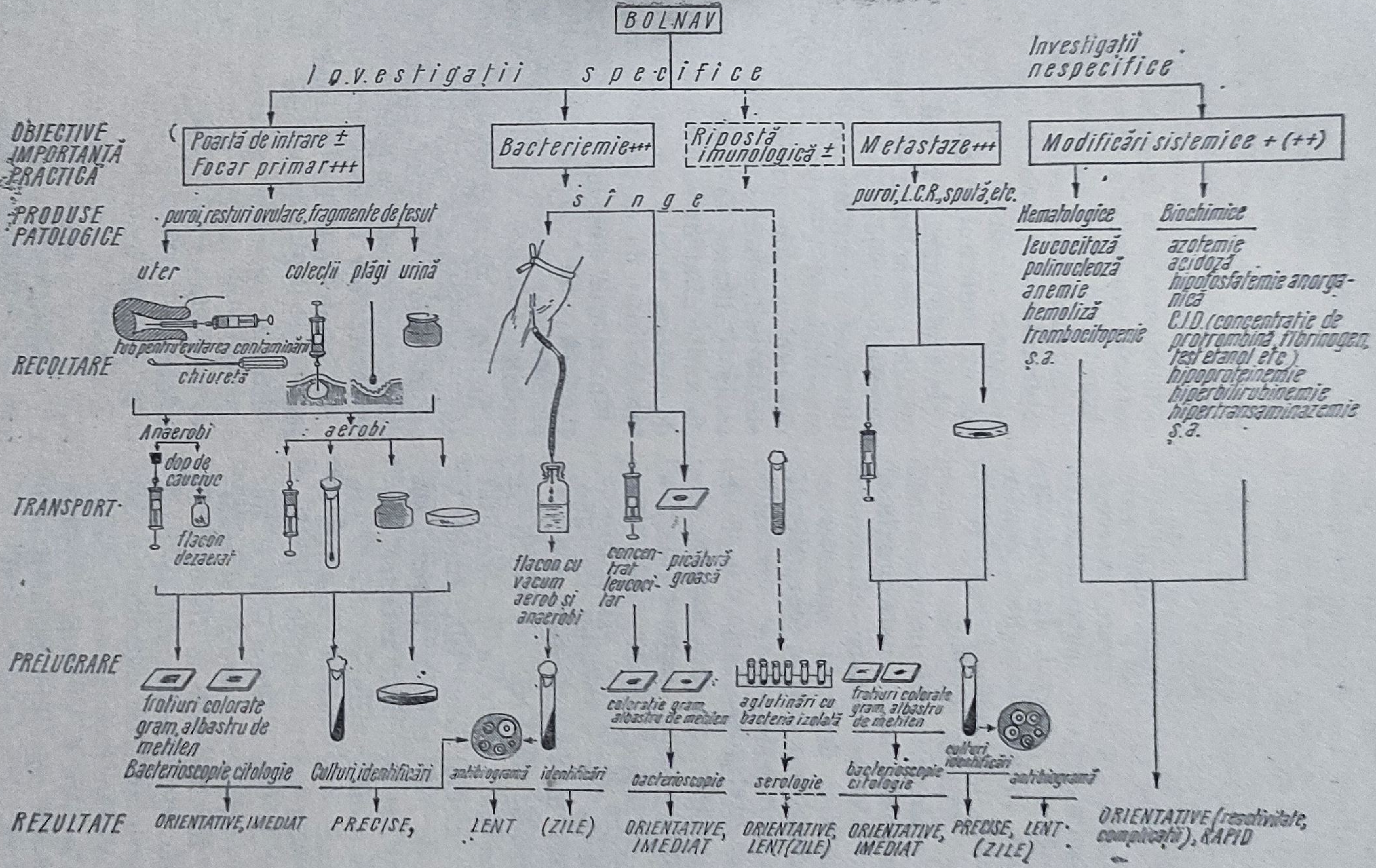


Fig. 15.2. — Diagnosticul de laborator al septicemiilor

Importanță practică: ± extrem de mică; + mică; ++ mare; +++ foarte mare.

ticelor (în flaconul de hemocultură) este dificilă, posibilă doar pentru unele antibiotice și expune la contaminări exogene ale mediului.

Momentul optim al recoltării este cu cca o oră înainte de febra maximă/ /frison, deoarece bacteriemia este de cele mai multe ori intermitentă.

În cazurile foarte severe se recoltează imediat cîteva hemoculturi la cca 1/2—1 oră interval. În endocardite, febră tifoidă, bruceloză, bacteriemia este continuă, hemoculturile putîndu-se recolta oricînd.

Locul prelevării este oricare venă, dacă este posibil una situată proximal de focarul infecțios. Arteriocultura este recomandabilă doar în endarterite, iar medulocultura doar în febra tifoidă și în micozele sistemice. În operațiile pe cord se prelevează sînge din aortă.

Pielea unde se va face puncția venoasă trebuie bine dezinfectată cu tinctură de iod. Evitarea contaminărilor exogene se face și prin evitarea curenților de aer, vorbitului, tușitului, strănutului în timpul prelevării.

Dispozitivul de prelevare va fi în circuit închis, printr-un ac adaptat prin intermediul unui tub direct la flaconul de hemocultură, întregul set fiind sterilizat asamblat anterior. Sîngele este recoltat prin gravitație sau — mai bine — în flacoanele speciale cu vacuum care pot fi pregătite în orice laborator de bacteriologie clinică. Recoltarea sîngelui cu seringa și transvazarea sa ulterioară în flaconul cu mediu nu sînt recomandabile decît doar pentru culturile anaerobe pe mediu solid Veillon (depășit actualmente), situație în care acul seringii trebuie introdus sub suprafața mediului pentru evitarea contactului cu aerul.

Mediul de hemocultură trebuie să fie în cantitate de 100 ml și să aibă foarte bune proprietăți nutritive (de exemplu bulionul cu adaos de digerat triptic de soia, extras de creier și cord etc.). Este de dorit ca el să conțină o substanță inhibitoare a acțiunii bactericide normale a sîngelui (polianetol sulfonat de sodiu 0,02%, amilosulfat de sodiu) și să aibă o atmosferă cu CO_2 10% care favorizează multiplicarea multor bacterii pretențioase. Nu se recomandă folosirea mediilor selective (de ex., bulionul cu bilă).

În toate cazurile și mai ales în septicemiile *post-abortum* se va recolta concomitent sîngele și pe medii anaerobe. Un mediu anaerob bun și accesibil este bulionul VF (viande-foie), preredus sub vacuum sau cu adaos de substanțe reducătoare ca tioglicolatul de sodiu. Calitatea sa crește prin adaos de amilosulfat de sodiu și de albastru de metilen, acesta din urmă ca indicator al lipsei de oxigen.

Inocularea sîngelui pe geloză topită și adusă la 52°C, și ulterior solidificată, permite aprecierea cantitativă a bacteriemiei.

Mediile hipertone cu sucroză 10—15% sînt indicate mai ales în endocardite, ele permițînd uneori și evidențierea formelor cu defecte de perete celular (forme L, sferoplaști etc.).

În suspiciunile de septicemie fungică (septicemiile de cateter, cele survenite la persoane puternic imunodeprimate, la operații pe cord etc.), se vor face și două hemoculturi pe mediul Sabouraud lichid, deși unii fungi cresc și pe mediile uzuale.

Cantitatea de sînge prelevată este de cca 10 ml pentru mediile lichide și 1 ml pentru 10 ml geloză topită, astfel încît să se realizeze o diluție a sîngelui

de cca 1/10, fapt care favorizează izolarea bacteriilor prin inhibarea acțiunii antibacteriene normale a sîngelui, sau a celei produse de antibioticele administrate intempestiv anterior.

Pozitivările hemoculturilor se produc de cele mai multe ori în primele 5 zile. O primă subcultură trebuie făcută însă (cel puțin pentru cîteva dintre hemoculturi) și în primele 24 de ore de la recoltare. Hemoculturile negative trebuie urmărite în continuare 10—14 zile (20—30 de zile în suspiciunile de bruceloză sau micoze sistemice), pozitivarea putîndu-se produce doar tardiv în cazul anaerobilor, brucelelor, bacteriilor care produc endocardite și endarterite, fungilor și în cazul celor recoltate sub tratament antibiotic. Hemoculturile pozitive trebuie anunțate imediat ce au fost confirmate microscopic, antibiograma și identificarea fiind comunicate în următoarele două etape.

Interpretarea rezultatelor este uneori ușoară — o singură hemocultură fiind suficientă pentru diagnostic — atunci cînd se izolează bacterii specifice (*Salmonella*, *Brucella*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria*, *Haemophilus*, streptococ grupa A, pneumococ). Trebuie însă multă prudență în cazurile în care se izolează stafilococi, mai ales albi, bacili enterali aerobi, floră mixtă și mai ales saprofiți (difteroizi etc.), aceștia putînd fi doar expresia unei contaminări exogene a mediului (de pe pielea bolnavului, din aer etc.). Felul bacteriei izolate, coroborat cu aspectul clinic al bolii ajută interpretarea. Astfel, izolarea de *Staphylococcus aureus* coagulazopozitiv (formează colonii punctiforme albe, agățate într-un văl de fibrină, către fundul recipientului), la un bolnav cu metastaze pulmonare de tip bronhopneumonie buloasă este un argument puternic pentru corelația etiopatogenică respectivă. Aceeași corelație poate fi stabilită în cazul izolării unui streptococ *viridans* la un bolnav cu semne valvulare sau de endarterită, a unor anaerobi sau *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* la o bolnavă cu avort septic, a unui piocianic la un ars etc. Testele de patogenitate de laborator a unor bacterii (hemoliză, coagulază etc.) au doar un rol orientativ, deoarece agenți cu aceste proprietăți se pot găsi și pe piele, iar agenții „nepatogeni" sau chiar saprofiții pot produce septicemii. Criteriul cel mai bun de stabilire a unei corelații între o anumită bacterie și boală este izolarea aceleiași bacterii, indiferent de patogenitatea sa, din mai multe hemoculturi, inclusiv pe geloză topită, sau/și din unele metastaze septice sau din focarul primar. Cercetarea aglutininelor față de bacteria din hemocultură poate ajuta uneori diferențierea sa de o bacterie de contaminare exogenă.

Găsirea aceleiași bacterii dintr-o singură hemocultură și în faringele, pe pielea, în vaginul sau tubul digestiv normal constituie mai curînd un element de dubiu mare asupra rolului ei patogen. Trebuie avut în vedere, în septicemiile care sînt deseori cu floră mixtă (cu poartă de intrare uterină, la operații pe cord) că izolarea unei bacterii nu exclude posibilitatea existenței asociate și a altora (mai ales anaerobe) sau a fungilor. Hemoculturile negative, mai ales la bolnavii aflați sub antibioticoterapie, nu exclud diagnosticul de septicemie.

Examinarea microscopică a picăturii groase sau a concentratului leucocitar din sîngele recoltat steril pe un

anticoagulant (preparat prin centrifugarea supernatantului obținut după o sedimentare spontană de 2—3 ore), colorate Gram și cu albastru de metilen, poate permite evidențierea foarte rapidă a bacteriilor din singe, în cazurile cu bacteriemie mare. Astfel, în septicemiile stafilococice fulminante pot exista citeva sute de mii de bacterii/ml singe, vizibile pe frotiurile leucocitare.

Culturile și frotiurile făcute din metastazele septice (pleurezii, pericardite, meningite, metastaze cutanate, musculare etc.) și *din focarul primar* (furuncule, uter, urină, extremitatea proximală de cateter venos scos etc.) sînt o altă metodă importantă de precizare a etiologiei. Recoltarea puroiului trebuie făcută cu toate precauțiile pentru evitarea contaminării sale exogene. Astfel, recoltările din uter se fac numai evidențiind colul cu speculul, dezinfectînd cu iod colul și introducînd un tampon subțire sau, mai bine, acul lung al unei seringi printr-un tub steril de sticlă plasat în col. Tamponul va fi inoculat imediat pe medii anaerobe sau acul montat la seringă (fără aer în ea) va fi înfipt imediat într-un dop de cauciuc, pentru a evita contactul produsului cu oxigenul din aer la care bacteriile strict anaerobe sînt extrem de sensibile. Izolarea anaerobilor se face mai bine din fragmente de țesut (resturi ovulare, țesut muscular etc.), trimise rapid la laborator, preferabil în flacoane închise ermetic cu atmosferă pură de CO_2 sau hidrogen.

În cazul altor focare primare deschise (plăgi infectate) sau cu floră normală polimorfă (colon, supurații faringiene, spută), este deseori foarte dificil — dacă nu imposibil — a stabili care dintre multiplele bacterii văzute microscopic sau cultivate au rol etiologic în septicemia respectivă.

Antibiograma bacteriilor semnificative izolate trebuie făcută urgent, chiar înaintea identificării lor precise. În afara metodei difuzimetrice uzuale, preferabil standardizate, cu rol doar orientativ, se va determina întotdeauna și CMI și CMB la principalele antibiotice bactericide (betalactaminele și aminoglicozidele), singura metodă care permite o antibioticoterapie științifică. Antibiograma bacteriilor anaerobe nu este standardizată, pretează la erori importante și dă rezultate destul de tardiv.

Terapia septicemiilor are obiective imediate și mijloace foarte variate, necesită o foarte bună colaborare a clinicienilor de diferite specialități medicale și chirurgicale cu bacteriologul clinic și se face optim în servicii specializate, corespunzător dotate. Succesiunea diferitelor măsuri este adaptată cazului în speță.

Terapia antibacteriană contribuie în cea mai mare măsură la vindecare, dar numai în unele cazuri este singură suficientă. Antibioticoterapia va fi urgentă, țintită, parenterală, bactericidă, controlată ca eficiență și nocivitate. Ea trebuie întotdeauna individualizată, neputînd fi vorba de scheme decît cu caracter general orientativ.

Alegerea antibioticelor se face la început după criterii prezumtive clinice, sau deduse din evidențierea unei bacterii semnificative în focarul primar, metastaze sau în picătura groasă din singele periferic, cunoscînd sensibi-

litatea generală a diferitelor bacterii (tabelul 15.II.).

Alegerea inițială va fi, la nevoie (mai ales în caz de lipsă de răspuns clinic în 4—5 zile), corectată ulterior după indicațiile antibiogramei, CMI, CMB, în special în cazul stafilococilor și bacililor enterali gramnegativi aerobi care au o sensibilitate foarte variată, imprevizibilă. În cazul prezumției sau evidențierii unor bacterii anaerobe, se vor folosi antibioticele cunoscute a fi active în general pe ele, antibiograma fiind mult mai puțin utilă. În alegerea antibioticelor se va ține seamă și de eventuala alergie a bolnavului la unele dintre ele, în aceste cazuri recurgîndu-se la cele de rezervă sau încercînd — eventual — o desensibilizare cu toate precauțiile. Se optează întotdeauna pentru antibiotice bactericide, cele bacteriostatice (tetracicline, eritromicină, cloramfenicol) fiind indicate doar în cazuri speciale. Se va prefera monoterapia în septicemiile monoetiologice. Asociațiile (în general betalactamine + aminoglicozide) vor fi folosite doar în cazurile cu etiologie necunoscută, cu bacterii slab sensibile (*Staphylococcus*, *Pseudomonas* etc.) și în septicemiile cu etiologie mixtă (mai ales cele de origine uterină). Se va ține seama și de posibilele efecte antagonice (de exemplu asocierea penicilinelor cu cloramfenicol sau lincosanide).

Calea de administrare principală este parenterală, preferabil intravenoasă, pentru a obține rapid concentrații bactericide în ser și — pe cît posibil — în diferitele focare septice. Se începe de obicei cu o injectare i.v. în 2—3 minute (produce concentrațiile cele mai mari), se continuă apoi cîteva zile cu perfuzii i.v. de 2—4 ore (realizează tot concentrații importante, dar puțin mai mici), sau continue (se produc concentrații și mai reduse) (fig. 15.3.). Se poate apoi continua cu injecții i.m., eventual alternativ cu calea i.v., pentru cantitățile foarte mari de penicilină G. Asocierea de probenecid 2 g/24 ore la adult și 10 mg/kilocorp/24 ore la copii, în cazul folosirii betalactaminelor, permite obținerea unor concentrații superioare și mai prelungite, prin scăderea eliminării lor tubulare. Injectarea i. m. produce concentrații serice mai mici, deseori inegale, necontrolabile și inactive în cazul producerii de noduli sau necroze musculare aseptice. Pentru bacteriile slab sensibile (de exemplu *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Providencia* ș.a.) doar injectarea i.v. (gentamicină, tobramicină etc.) poate realiza concentrații bactericide. După ameliorarea clinică se poate folosi pentru antibioticele rezorbabile digestiv și administrarea perorală, la început alternativ cu cea parenterală, avînd grijă a da prizele — mai ales de penicilină V — pe stomacul gol (cel puțin 3—4 ore după, și o oră înainte de ingestia de alimente) și eventual asociind *Reglan*, pentru o trecere a lor cît mai rapidă în intestin.

Toleranța locală și resorbția penicilinelor administrate intramuscular poate fi ameliorată prin injectarea prealabilă, într-o masă musculară aleasă prin rotație zilnică, a unei fiole de hialuronidază *(Hyason)*, urmată de injectarea antibioticelor prin același ac.

Antibioticele administrate parenteral nu vor fi amestecate în aceeași seringă, sau soluție perfuzabilă, între ele sau cu alte medicamente. Soluția-vehicul pentru perfuzii va fi corect aleasă pentru fiecare antibiotic. Astfel, pentru peniciline, și mai ales pentru ampicilină și meticilină, se vor folosi soluții izotonice saline cu pH adus aproape de 7 (de obicei ele sînt acide,

Scheme orientative de antibioticoterapie sistemică a principalelor

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
1.	*Staphylococcus aureus* sensibil la penicilină G (CMI ⩽ 0,1 U.I./ml)	Penicilină G preferabil asociată cu	cca 20 mega U.I.	400 000—500 000 U.I., cca 30 000 U la nou-născuți, sugari
		Penicilină V sau	cca 2—3 mega U.I.	50 000 U.I.
		Probenecid	2 g	10 mg
2.	*Staphylococcus aureus* rezistent la penicilină G (CMI > 0,1 U.I./ml) *Staphylococcus epidermidis*	Oxacilină sau	4—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari
		Cloxacilină sau, în lipsă,	4—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari
		Meticilină preferabil asociate cu	8—12 g	150—250 mg, 75—150 la nou-născuți, sugari
		Penicilină V sau	Ca	la
		Probenecid sau/și	Ca	la
		Gentamicină sau	5 mg/kilocorp	3—6 mg
		Kanamicină	30 mg/kilocorp (4—5 zile), apoi 15 mg/kilocorp	15 (30 cîteva zile) mg, 10—15 mg, la nou-născuți, sugari

Tabelul 15.II.

septicemii la bolnavi cu funcție renală normală

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
i.v. lent (perfuzie în soluție cloruro-sodică / glucozată)	i.v., i.m.	4(8—12)	Indispensabilă	Foarte util	Monoterapia este de obicei suficientă.
p.o.	p.o.	6(8—12)			
p.o.	p.o.	6(8—12)			
i.v. lent/perfuzie (în soluții saline / glucozate)	i.v., i.m., p.o.	4—6 (8—12)	Indispensabilă	Extrem de util	De obicei monoterapie. Asocieri sînt necesare în cazul unor tulpini slab sensibile și în cazuri foarte grave: de obicei peniciline rezistente la penicilinază + aminoglicozide (gentamicină, kanamicină). La meticilină există uneori fenomenul de heterorezistență, care poate determina o falsă sensibilitate *in vitro*. Eroarea poate fi evitată folosind geloză cu ClNa 5%, inoculări bogate și incubație la 30°C.
idem	idem	4—6 (8—12)			
perfuzie i.v., proaspăt preparată în soluție cloruro-sodică neutră	perfuzie i.v., i.m.	4—6 (8—12)			
Nr.	*1.*				
Nr.	*1.*				
i.v. lent/perfuzie în soluții saline / glucozate	i.v., i.m.	8—12			
i.m., perfuzie i.v. în soluții saline / glucozate	i.m.	6—8—12			

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.–mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
3.	*Staphylococcus* sp. rare tulpini rezistente la betalactamine (CMI de oxacilină > 0,25 μg/ml)	Gentamicină sau	Ca	la
		Lincomicină sau	2—4 (6—12!) g	10—20 mg i.v., 30—60 mg p.o.
		Clindamicină sau	1,2—3 g	8—25 mg
		Cefalotină (+ Probenecid/Penicilină V) sau	6—12 g	30—120 mg, 15—25 mg la nou-născuți, sugari
		Eritromicină lactobionat, cîteva zile, apoi	2—3 (4) g	20—30 mg
		Eritromicină propionil sau	3—4 g	30—40 mg
		Pristinamicin sau	3—4 g	50—100 mg
		Cotrimoxazol sau	2 (4 cîteva zile) g	20—50 mg
		Rifampicină sau	600—1 200 mg	150—300 mg
		Novobiocină sau	2 g	10—15 mg
		Acid fusidic sau	4—6 g la început, apoi 2 g	20—60 mg
		Vancomicină	1—2 (3—4! cîteva zile) g	40 mg

(continuare) *Tabelul 15.11.*

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispensabilă	Indispensabil	Indicate doar în cazurile de rezistență la izoxazolil-peniciline/meticilină, sau la cei sensibilizați la peniciline (cefalotina poate determina sensibilizări încrucișate cu penicilinele). Novobiocina produce frecvent și rapid efecte adverse. Rifampicina și, mai puțin, acidul fusidic pot determina rapid rezistențe importante. Se vor prefera asociațiile de antibiotice (cu excepția vancomicinei). Tratamentul trebuie mult prelungit.
perfuzie i.v. în soluții saline/glucozate	i.m., p.o.	(6)8—12			
perfuzie i.v. în soluții saline/glucozate	i.m., p.o.	(6)8—12			
i.v. lent/perfuzie, în soluții saline/glucozate	i.v. lent, i.m.	6—8(12)			
i.v. lent/perfuzie în soluție glucozată 5% neutră	i.v. lent	6—8(12)			
p.o.	p.o.	6—8 (12)			
p.o.	p.o.	6—8—12			
p.o. (perfuzie i.v.)	p.o.	12			
p.o.	p.o.	6—8			
p.o.	p.o.	6—8			
p.o.	p.o.	8—12			
perfuzie i.v. în soluții saline/glucozate	perfuzie i.v. în soluții saline / glucozate	12			

Nr. ort.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.—mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
4.	*Streptococcus pyogenes* grupa A, B, anaerobi *Streptococcus pneumoniae* *Peptostreptococcus* *Peptococcus* *Neisseria meningitidis* *Neisseria gonorrhoeae*	Penicilină G sau	Ca	la
		Cefalotină sau	Ca	la
		Lincomicină sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la
5.	*Streptococcus faecalis* *Streptococcus viridans*	vezi la 15.4. Endocardite		
6.	*Listeria monocytogenes*	Ampicilină (+ Probenecid/Penicilină V) sau	6—10 g	100—300 mg
		Cefalotină sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la
7.	*Corynebacterium* saprofite aerobe și anaerobe (difteroizi)	Penicilină G sau	Ca	la
		Tetraciclină sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la

(continuare) *Tabelul 15.II.*

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	*1.*		Nu este necesară în general	Util	Penicilina G este antibioticul de elecție. Celelalte la alergizați la penicilină.
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	3.				
			Indispensabilă	Foarte util	Penicilină/ampicilină+ streptomicină/kanamicină/ gentamicină
i.v. lent/perfuzie proaspăt preparată în soluție clorurosodică neutră	i.m., p.o.	6(8—12)	Utilă	Foarte util	Corectarea imunodeprimării.
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	*1.*	6(8—12)	Indispensabilă	Foarte util	Sensibilitate variată: penicilină G, eritromicină, tetraciclină ș.a.
Nr.	*16.*	6(12)			
Nr.	3.	6(12)			

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.–mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
8.	*E. Coli Klebsiella-Enterobacter Acinetobacter (Mima, Herellea, Moraxella)*	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamicină sau	Ca	la
		Ampicilină (+Probenecid/Penicilină V) sau	6—10 (14) g	200—400 g
		Cefalotină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol (preferabil, în asocieri)	Ca	la
9.	*Pasteurella multocida*	Penicilină G	Ca	la
10.	*Proteus vulgaris, rettgeri, morganii* (indolpozitivi) *Providencia*	Gentamicină preferabil asociată cu	Ca	la
		Carbenicilină	15—30 g	200—300 (500—800!) mg
11.	*Proteus mirabilis* (indol-negativ)	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamicină sau	Ca	la
		Ampicilină sau	Ca	la
		Cefalotină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol sau	Ca	la
		Penicilină G	20—40 mega U. I.	1—2 mega U. I.

(continuare) *Tabelul 15.II*.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispensabilă	Extrem de util	Uneori sînt necesare asocieri de antibiotice. Gentamicina trebuie să atingă o concentrație maximă serică de $\geqslant$ 5μg/ml (preferabil 8—12 μg/ml) timp de cel puțin cîteva ore pe zi. Trebuie monitorizată funcția renală. Tratamentul trebuie mult prelungit și asociat cu corectarea anemiei, leucopeniei, hipoproteinemiei etc.
Nr.	2.				
i.v. lent/perfuzie proaspăt preparată în soluție clorurosodică neutră	i.m., p.o.	6—8(12)			
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	1.		Utilă	Util	Eventual eritromicină, cloramfenicol, tetraciclină.
Nr.	2.		Indispensabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. Acidul nalidixic 10% i.v. la 8 ore, 15 mg/kilocorp/24 ore, a dat unele rezultate bune.
perfuzie i.v. proaspăt preparată în soluții izotone, preferabil neutre	perfuzie i.v. proaspăt preparată în soluții izotone, preferabil neutre	Continuu /3			
Nr.	2.		Indispensabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. Penicilina G în doze foarte mari poate fi eficace.
Nr.	2.				
Nr.	8.				
Nr.	3.				
Nr	3.				
i.v. perfuzie	i.v. perfuzie	4—6(8)			

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulţi (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
12.	*Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens*	Gentamicină sau	Ca	la
		Tobramicină preferabil asociate cu	5 mg/kg	3—6 mg
		Carbenicilină sau/şi cu	Ca	la
		Colistină	6 000 000—9 000 000 U. (200—300 mg)	500 000—1 000 000 U., 250 000—500 000U., la nou-născuţi, sugari
13.	*Salmonella typhimurium* ş.a.	Ampicilină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol sau	Ca	la
		Cloramfenicol	2—3(6!)g	50 (100) mg, 20 mg la nou-născuţi şi sugari
14.	*Haemophilus influenzae*	Ampicilină sau	Ca	la
		Penicilină G sau	Ca	la
		Cloramfenicol preferabil asociate cu	Ca	la
		Streptomicină sau	2 g (4—5 zile), apoi 1g	20—40 mg
		Kanamicină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol	Ca	la

(continuare) *Tabelul 15.II.*

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispensabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. *Serratia marcescens* este uneori sensibilă și la kanamicină, cotrimoxazol.
i.v. lent/perfuzie în soluție clorurosodică / glucozată	i.m., i.v.	8(12)			
Nr.	*10.*				
perfuzie i.v. în glucoză 5%	i.m.	6—8(12)			
Nr.	*8.*		Foarte utilă	Foarte util	Cloramfenicolul se administrează preferabil *per os*, i.v. doar în caz de intoleranță gastrică
Nr.	*3.*				
p.o. (i.m./i.v. lent/perfuzie în glucoză 5%)	p.o.	6—8(12)			
Nr.	*8.*		Utilă	Utilă	Unele tulpini sînt rezistente la ampicilină
Nr.	*1.*				
Nr.	*13.*				
i.m.	i.m.	8(12)			
Nr.	*2.*				
Nr.	*3.*				

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
15.	*Clostridium perfringens* ș.a.	Penicilină G sau	Ca	la
		Cefalotină	Ca	la
16.	*Bacteroides fragilis, melaninogenicus* etc. *Fusobacterium* sp.	Lincomicină/Clindamicină sau	Ca	la
		Metronidazol sau	2—4 (6) g	30—50 mg
		Cloramfenicol sau eventual	Ca	la
		Eritromicină sau	Ca	la
		Tetraciclină sau	2—3 g	20—50 mg
		Rolitetraciclină	500—750 mg	10—15 mg
17.	Etiologie mixtă aerobă (coci și bacili)	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamicină asociate cu	Ca	la
		Oxacilină sau	Ca	la
		Cloxacilină sau	Ca	la
		Meticilină sau	Ca	la
		Cefalotină	Ca	la

(continuare) *Tabelul 15.II.*

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	*1.*		Nu este necesară	Nu se face	Penicilina este antibioticul de elecție. La cei alergizați se poate folosi lincomicină, clindamicină, cloramfenicol, eritromicină sau tetraciclină.
Nr.	*3.*				
Nr.	*3.*		Utilă, dar dificilă, tardivă, cu erori	Nu se face	Metronidazolul este foarte activ *in vitro*, dar — deoarece experiența clinică este însă limitată — va fi folosită preferabil în asocieri. Penicilina G este activă pe cei mai mulți *Fusobacterium* și *Bacteroides melaninogenicus*, dar nu și pe *Bacteroides fragilis*, unde va fi folosită preferabil în asociere cu metronidazol. Cotrimoxazolul și rifampicina par deseori active, dar nu sînt suficient experimentate clinic.
p.o.	p.o.	6—8(12)			
Nr.	*13.*				
Nr.	*3.*				
p.o.	p.o.	6			
perfuzii i.v. în soluție cloruro-sodică/glucozată 5%	perfuzii i.v.	8—12			
Nr.	2.		Indispensabilă	Foarte utilă. Se face separat pentru fiecare dintre bacterii	Asocierile de antibiotice sînt indispensabile. Tratamentul trebuie mult prelungit și asociat cu corectarea anemiei, leucopeniei, hipoproteinemiei etc.
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
18.	Etiologie mixtă aerobă-anaerobă	Ca la Nr. *17.*	asociat	cu
19.	Etiologie necunoscută: — adulți, cazuri comune	Ca	la	
	— *post-abortum/partum*	Ca la Nr. *17.*	asociat	cu
	— imunodeprimați	Ca la Nr. *17.*	asociat	cu
	— nou-născuți	Ca la Nr. *17.*	(eventual asociind și penicilină G)	
20.	*Candida* sp.: *Criptococcus neoformans* *Aspergillus* sp.	5-fluorocitozin și/sau	50—100(200) mg/ /kilocorp	100(200) mg
		Amfotericină B sau	0,25 mg/kilocorp, crescînd progresiv pînă la 1 (1,5) mg/kilocorp	
		Clotrimazol	60—120 mg/kilocorp (progresiv)	100—200 mg (progresiv)

cu pH 5—5,5), eventual prin adaosul de bicarbonat de sodiu 5% steril, 15—20 ml la 250 ml soluție. Eritromicina lactobionat va fi vehiculată numai în glucoză 5% ș.a.m.d. (tabelul 15. II.).

Dozele de antibiotice zilnice vor fi mari, către limita maximă permisă, în funcție de starea funcțională renală, hepatică și toleranța venoasă, musculară locală, digestivă, de sensibilitatea bacteriei etiologice și mai ales de nivelul de eficiență serică care trebuie să fie, optimal, de cel puțin 2—4 ori mai mare, dar nu mai mare de 128 decît CMB a bacteriei etiologice. Uneori, însă, nu se pot realiza decît niveluri bacteriostatice care vor fi menținute în aceleași limite, rezultatele terapeutice fiind însă apreciabil mai

(continuare) *Tabelul 15.II.*

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (şi determinare a CMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observaţii
Iniţial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	*16.*		Foarte utilă	Foarte util, parţial posibil	Ca la Nr. *16.*
Nr.	*17.*		Imposibil	Imposibil	Ca la Nr. *16.* Antibioticoterapia iniţială este eventual corectată după 4—6 zile în funcţie de răspunsul clinic, sau — în cazul precizării etiologiei — în funcţie de aceasta. În septicemiile *post-abortum* trebuie suspectată frecvent prezenţa/asocierea bacteriilor anaerobe.
Nr.	*16.*				
Nr.	*16.*				
pentru *Streptococcus* grupa B					
p.o.	p.o.	6	Utilă, dar cu erori	Utilă, dar cu erori	Tratamentul trebuie mult prelungit şi asociat cu corectarea anemiei, leucopeniei, hipoproteinemiei. Monitorizarea funcţiei renale şi a hemogramei. Asocierile permit folosirea de doze mai mici. Vindecarea este favorizată/posibilă prin suprimarea focarului primar intestinal (*Nistatin*), vascular (cateter infectat), cardiac (proteză infectată), cerebral (canulă cu supapă) etc.
perfuzie i.v., timp de 4—6 ore în glucoză 5% Adaosul de 25—50 mg hemisuccinat de hidrocortizon ameliorează toleranţa		24, apoi 48—72			
p.o.	p.o.	8			

slabe. Tabelul 15. II. indică orientativ posologia antibioticelor în diversele septicemii, fără a fi considerate însă drept scheme rigide.

Intervalul dintre prize trebuie, în mod clasic, astfel ales încît să se menţină permanent, sau măcar pînă la jumătatea intervalului, nivelurile de eficienţă amintite, administrarea ulterioară făcîndu-se înainte ca ele să scadă sub aceste cifre. În realitate, acest deziderat este realizabil doar în septicemiile cu bacterii foarte sensibile (streptococii, cu excepţia enterococilor, rareori stafilococii, toţi meningococii, gonococii etc.). Această situaţie poate fi realizată de multe ori numai prin perfuzii continue intravenoase, preferabil în vena subclavie sau într-o venă mare a membrului

superior. Cateterele în venele membrului inferior trebuie total evitate din cauza riscului mult mai mare de complicaţii septice. În general însă, cateterele venoase trebuie evitate pe cît posibil. Concentraţii bactericide mari pot fi uneori realizate şi prin administrări discontinue de antibiotice, i.v., i.m. şi mai rar *per os*, la intervale variabile în funcţie de timpul de înjumătăţire propriu fiecărui antibiotic şi de starea funcţiei excretorii. La bolnavii cu rinichi normal intervalele recomandate clasic sînt de 2—4 ore pentru peniciline, 3—6 ore pentru cefalosporine, 4—6 ore pentru lincosanide, metronidazol, macrolide, tetracicline şi cloramfenicol şi 8 ore pentru aminoglicozide.

În ultima vreme s-a dovedit că, cel puţin pentru septicemiile cu bacterii foarte sensibile, cele cu *Pseudomonas aeruginosa*, cele cu poartă de intrare uterină, endocardite subacute şi poate şi pentru multe alte cazuri, este aplicabilă, cu rezultate cel puţin egale, *antibioticoterapia discontinuă bactericidă intravenoasă* (de obicei cu betalactamine şi/sau aminoglicozide). În cazurile grave ea poate fi eventual începută după cîteva zile de administrări frecvente, la 3—4 ore. Se urmăreşte realizarea rapidă zilnică — prin 2 perfuzii intravenoase de cca 2—4 ore — a 2 perioade de 4—5 (6) ore de concentraţii constante real bactericide, separate de intervale de mai multe ore, în care concentraţiile sanguine sînt inactive sau nule şi permit bacteriilor persistente, deloc sau slab sensibile, să reintre, după 2—6 ore, în multiplicare accentuată, devenind astfel iarăşi foarte sensibile la noua perioadă de concentraţii bactericide (fig. 15.3.).

Metoda are multe avantaje: este mai uşor de aplicat şi de suportat, nu necesită cateterizare venoasă, poate fi uşor şi eficient controlată prin determinarea nivelurilor de eficienţă bactericidă (NEB) ş.a. Controlul foarte riguros clinic şi de laborator este indispensabil în toate cazurile.

Durata terapiei variază foarte mult în funcţie de sensibilitatea bacteriei etiologice, de reactivitatea bolnavului, forma clinică, complicaţii şi — în ultimă instanţă — de răspunsul clinic şi de laborator la terapia complexă. În general, terapia iniţială sau corectată ulterior în funcţie de antibiogramă va fi continuată sub control clinic şi de laborator pînă la obţinerea scăderii febrei la normal, ameliorarea evidentă a bolnavului, rezolvarea focarului şi a metastazelor septice şi încă 10 (20!) de zile după aceea. Dozele de antibiotice nu trebuie scăzute după ameliorare sub nivelul eficienţei, în ultimele cîteva zile putîndu-se doar renunţa — uneori — la unele din antibioticele asociate, fiind totuşi preferabilă întreruperea întregii terapii antibacteriene — în momentul considerat oportun — cu urmărirea atentă în continuare a bolnavului.

Controlul eficienţei şi nocivităţii antibioticoterapiei trebuie făcut pe tot parcursul bolii prin metode clinice, radiologice, de laborator nespecifice (hemogramă, creatinină, examen sumar de urină etc.) şi specifice (hemocultură sub tratament în cazurile care continuă să febriciteze, frotiuri şi culturi din focarul primar şi metastaze, determinări repetate de NEB şi NEI, dozări de concentraţii de antibiotice posibil toxice în sînge şi L.C.R.). Controlul specific de laborator este indispensabil mai ales în cazul bacteriilor puţin sensibile la antibiotice şi în acela în care o anumită schemă terapeutică nu începe să-şi demonstreze eficienţa în decurs de 4—5 zile de aplicare. În aceste din urmă situaţii,

corectarea științifică a terapiei poate fi realizată doar prin determinarea NEB și NEI care indică necesitatea eventuală a măririi dozelor, schimbării căii și ritmului de administrare, asocierii sau înlocuirii cu alte antibiotice a celor folosite inițial. Acești parametri indică totodată și supradozările eventuale de antibiotice — inutile și chiar periculoase — determinînd atenuarea terapiei.

Determinarea NEI și NEB (diluțiile minime de ser care inhibă sau ucid inoculuri standardizate din bacteria proprie) este ușor de făcut în orice laborator de bacteriologie clinică în situația — cea mai frecventă — în care bacteria etiologică este un aerob ușor cultivabil. Ea nu poate fi făcută în cazurile cu hemoculturi negative, cu bacterii anaerobe sau cu etiologie mixtă. În aceste situații, dozarea antibioticelor în sînge (pe bacterii test de colecție, cu sensibilitate cunoscută) suplează doar parțial determinarea NEI/NEB. În cazul septicemiilor mixte cu bacterii aerobe și anaerobe (cele *post-abortum* de exemplu), determinarea NEI/NEB doar pe bacteria aerobă izolată este deseori totuși satisfăcătoare, deoarece influențarea terapeutică favorabilă a acesteia creează suficiente premise pentru neutralizarea și a anaerobilor prin antibioticele dirijate rațional (deductiv din spectrul de sensibilitate general cunoscut) și prin capacitatea reactivă nespecifică și specifică a organismului degrevată de infecția aerobă.

Determinarea NEI/NEB poate fi făcută optim prin metoda diluțiilor succesive de ser de bolnav în bulion, sau prin metoda orientativă — mult mai ușor de realizat — a difuziunii pe plăci de geloză inoculate cu bacteria etiologică.

Asanarea focarului primar și a metastazelor supurate accesibile prin *terapie locală nespecifică* (scoaterea unui cateter infectat, ligatura unei vene cu tromboflebită septică, puncție, incizie, debridare, spălături cu soluții izotonice, drenaj chirurgical corect în colecțiile supurate) și/sau — uneori — prin *aplicări locale de antibiotice*, trebuie făcută urgent, individualizat, în toate cazurile. Deseori, boala nu poate fi rezolvată complet fără acest tratament local. Persistența febrei la bolnavi ameliorați ca stare generală se datorește frecvent unor supurații nedescoperite sau — mai rar — unor suprainfecții (bacili gramnegativi, *Candida* etc.). Alteori ea este de origine medicamentoasă, situație în care întreruperea terapiei duce de obicei la defervescență în 1—3 zile.

Micile îngrijiri, alimentarea, hidratarea, asigurarea tranzitului digestiv și urinar, restabilirea funcțiilor metabolice dezechilibrate, prevenirea și terapia complicațiilor au o importanță egală cu tratamentul etiologic, care este de obicei insuficient singur. Foarte utilă este corectarea anemiei prin transfuzii de sînge (nu prin preparate de fier care sînt inactive în cursul infecției și au efect proinfecțios) și a eventualei hipoproteinemii.

Corticosteroizii sînt contraindicați, cu excepția cazurilor însoțite de șoc, în care se vor administra cantități mari doar pînă la deșocare. Imunoglobulinele par inutile, deși s-au comunicat unele rezultate favorabile necontrolate cu *Gamavenin* sau, mai puțin indicat, cu gamaglobuline standard în doze foarte mari (0,5 — 5ml/kilocorp!) diluate cel puțin 1/16 în perfuzie i.v. lentă (totuși există riscuri de reacții adverse). Eficiența foarte redusă, sau poate chiar nulă a *Gamavenin*-ului în septicemii este datorată

faptului că IgG tratate cu pepsină din acest preparat (pentru eliminarea fragmentului Fc responsabil de accidente produse prin activarea complementului) nu au capacitatea de a favoriza bacterioliza și fagocitoza și au o perioadă biologică doar de cca 2 zile. Imunoglobulinele sînt indicate la bolnavii cu defecte de imunitate umorală sau foarte hipoproteinemici.

Profilaxia septicemiilor se face prin metode complexe. Pe primul plan stau măsurile igienice, medicale și chirurgicale de evitare sau limitare a constituirii de focare septice, în special la persoanele cu factori crescuți de risc (imunodeprimați, gravide, nou-născuți, bătrîni, operați etc.). Tratamentul medical și chirurgical precoce și corect al focarelor constituite are eficiență maximă.

Antibioticoprofilaxia ocupă doar un loc secundar, fiind indicată doar în situațiile cu risc foarte mare și cu o etiologie prezumtivă cunoscută. Ea va fi aplicată în doze terapeutice și pe durată cît mai scurtă. Pentru profilaxia septicemiilor postoperatorii la bolnavii cu risc mare (pe colon, membrul inferior, la neoplazici, pe cord și vase, pe oase și articulații, pe aparatul urogenital, la arși, șocați, politraumatizați etc.) se va începe aplicarea antibioticelor imediat înainte de intervenție, preferabil intravenos, continuîndu-se doar 3—5 zile. Fiind imposibil a conferi bolnavului o protecție totală, antibioticele vor fi selecționate în funcție de etiologia cea mai frecvent întîlnită în cazul respectiv. Astfel, de exemplu, în intervențiile pe colon se vor viza bacteriile enterale aerobe și anaerobe, în cele pe uterul septic aceleași bacterii și stafilococii, în chirurgia cardiovasculară și ortopedie stafilococii etc. (tabelul 15.I.).

Tehnica chirurgicală corectă (hemostază, debridare, drenaj, traumatizare a țesuturilor și timp de intervenție minime) constituie una din cele mai importante premise în profilaxia septicemiilor postoperatorii.

În chirurgia colonului se poate obține o scădere utilă a septicității locale prin administrare timp de 2 zile preoperator de sulfat de magneziu 15 g × 3/24 ore și, cu o zi înainte, de neomicină p.o. 3 g + eritromicină (tetraciclină) 3 g/24 ore, în 3 administrări. Introducerea intraoperatorie în colon de soluție de iodpovidon (un antiseptic iodofor) pare să contribuie substanțial la scăderea florei aerobe și anaerobe.

Recent s-au preparat vaccinuri cu antigene comune ale bacteriilor enterale aerobe cu care se pregătesc bolnavii preoperator pentru scăderea complicațiilor septice.

Profilaxia septicemiilor de cateter, produse de obicei de stafilococi, bacterii enterale sau candide se face prin: reducerea cateterismelor venoase la strictul necesar ca indicații și durată, folosirea exclusivă a venei subclavii sau a venelor membrelor superioare, folosirea de catetere speciale neiritante, luarea tuturor măsurilor de asepsie la denudarea venei, preferarea cateterizării transcutanate prin ac, pansarea la 2 zile cu aplicarea de neomicină-bacitracină *(Negamicin B)* la locul cateterizării, scoaterea cateterului la orice semn local de inflamație sau febră inexplicabilă, executarea de frotiuri și culturi din extremitatea proximală a tuturor cateterelor scoase.

Pe alt plan general stau măsurile de ameliorare a reactivității bolnavului la infecții prin echilibrare imunologică, hematologică, nutrițională, biochimică etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balş M. G. şi colab. — Atitudinea de diagnostic şi terapie în septicemii, Med. Internă (Bucureşti), 1969, *21*, 669.

Barois I., Grosbuis S. — Les états septicémiques et les infections bactériennes graves de l'enfant, Rev. Ped., 1976, *12*, 309.

Brooks G. F., Pibble A. H., Beaty H. N. — Early diagnosis of bacteremia by buffy-coat examinations, Arch. int. Med., 1973, *132*, 673.

Căruntu F. — Recoltarea hemoculturii prin vacuum. Dispozitiv practic şi uşor realizabil, Viaţa med. (Buc.), 1978, *25*, 37.

Căruntu F., Mermezan S. — Hemocultura cu vacuum în diagnosticul septicemiilor şi endocarditele bacteriene. Studiu comparativ pe 781 hemoculturi, Viaţa med. (Buc.), 1978, *25*, 19.

Căruntu F., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Controlul antibioticoterapiei în endocarditele bacteriene şi septicemii prin testarea acţiunii bacteriostatice/bactericide a serului, Med. internă (Buc.), 1978, *30*, 230.

Condon R. E., Nichols R. L. — The prezent position of the neomycin-erytromycin bowel prep, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 331.

Graham R. C. — Antibiotics for treatment of infections caused by Gram-positive cocci, Med. clin. North. Am., 1974, *58*, 505.

Helm E., Stille W. — Klinik und Therapie der Sepsis durch Pseudomonas aeruginosa, Dtsch. med. Wschr., 1972, *97*, 1 584.

Henry M. C., Hawk W. A. — Bacteremia caused by Gram-negative bacilli, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 623.

Jones F. E., De Cosse J. J., Condon R. E. — Experimental evolution of „instant" preparation of the colon with povidone-iodine, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 343.

Lerner P. I. — Antimicrobial considerations in anaerobic infections, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 533.

Klastersky J., Daneau D., Swings G., Weerts D. — Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections, J. Infect. Dis., 1974, *129*, 187.

Mac Gregor R. R., Beaty H. N. — Evaluation of positive blood cultures. Guideliness for early differentiation of contamined from valid positive cultures, Arch. int. Med., 1972, *130*, 84.

Noone P. şi colab. — Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis, Brit. med. J., 1974, *1*, 477.

Riedler G. F. — Diagnostische Kriterien zur Frühdiagnose der Sepsis, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 1 370.

Schwander D., Wegmann N. — Substitutive Therapie durch intravenose Infusionen van Standard—γ Globulinen bei septischer Zustānden, Schweiz. med. Wschr., 1973, *104*, 1 184.

Siegenthaler W., Luthy R., Vetter H., Siegenthaler G. — Diagnostik und Therapie der Septikämien, Schweiz. med. Wschr., 1972, *102*, 593.

Tally F. I., Sutter V. L., Finegold S. M. — Treatment of anaerobic infections with metronidazole, Antimicrob. Ag. & Chemother., 1975, *7*, 672.

Voiculescu M. şi colab. — Septicemiile cu bacili gramnegativi. Etiopatogenia, clinica şi prognosticul actual (studiu pe 42 cazuri), Med. internă, 1973, *25*, 65.

Washington J. A. — Blood cultures. Principles and techniques, Mayo. Clin. Proc., 1975, *50*, 91.

15.2. ŞOCUL TOXICOSEPTIC

Şocul toxicoseptic (infecţios, endotoxinic, gramnegativ) este o afecţiune foarte gravă sistemică care apare în cursul unor septicemii sau al unor simple bacteriemii, produse mai ales de bacterii enterale gramnegative, rareori şi de coci grampozitivi, *Clostridium perfringens* ş.a. şi caracterizat prin scăderea importantă a perfuziei organelor vitale ca rinichi, ficat, plămîni, creier, miocard.

Patogenia sa — care are multe puncte comune cu şocul hipovolemic (prin deshidratare, hemoragii, traumatisme, arsuri) şi cu şocul anafilactic — are încă unele puncte obscure.

Unii factori favorizanţi cresc riscul de şoc care este mai frecvent la nou-

născuți, bătrîni, bolnavii cu diabet, ciroză, neoplasme, hemopatii și limfoame maligne etc.

Cunoașterea principalelor *faze patogenice* este esențială pentru o terapie rațională.

Bacteriile pătrund în torentul circulator, ca la septicemii, prin diverse porți de intrare (urogenitală, cutanată, digestivă, venoasă etc.). Ele pot fi în cantitate foarte mare (perfuzii intravenoase de soluții puternic contaminate), relativ mică (majoritatea septicemiilor), sau extrem de mică (bacteriemiile din cursul explorărilor urologice).

Endotoxinele eliberate de bacteriile lizate lezează leucocitele polinucleare și alte celule, determinînd eliberarea de mediatori chimici vasoactivi (histamină, bradikinină, serotonină, prostaglandine etc.) care declanșează o suită de dezechilibre macro- și microhemodinamice, metabolice și ale hemostazei, „în cascadă", progresive, parțial reversibile terapeutic într-o primă fază, de durată variabilă, în general de 3—6 ore. Urmează faza leziunilor organice multiple ireversibile (tabelul 15. III.).

Diagnosticul șocului septic este în primul rînd clinic. Explorările de laborator ajută stadializarea sa, alegerea și controlul terapiei patogenice și etiologice.

Diagnosticul precoce are o importanță extremă pentru prognostic. Șocul va fi suspectat (în special la bolnavii cu factori favorizanți și posibilitățile de bacteriemie amintite) atunci cînd apar — eventual— după un frison, cu ascensiune termică mare — grețuri, vărsături, o alterare a senzoriului, tahipnee inexplicabilă, tahicardie, piele caldă la început, apoi rece și umedă, cianotică, oligurie. În cîteva ore se instalează o hipotensiune arterială severă, cu puls foarte rapid și greu perceptibil (legea celor 100: tensiunea maximă mai mică decît 100 mm Hg, puls mai mare decît 100/min.), anurie. Aceasta este forma obișnuită, *șocul hipodinamic.*

Rareori există un aspect de *șoc hiperdinamic*, mai greu de recunoscut, cu tensiune arterială normală (chiar crescută), puls rapid dar amplu, tegumente roșii, febră mare. Suspiciunea de șoc este pusă aici doar pe oligurie și analiza gazelor din sînge.

Șocul netratat evoluează de obicei rapid, agravîndu-se prin apariția insuficienței respiratorii, renale, cardiace, a acidozei, diatezei hemoragice, icterului. Evoluția unui șoc incipient este imprevizibilă, fapt care impune o terapie energică în toate cazurile.

Datele de laborator cele mai importante sînt furnizate de analiza gazelor din sînge, care arată la început o hiperventilație cu alcaloză respiratorie, înlocuite rapid de hipoxemie și acidoză metabolică. Ulterior se pozitivează testele de coagulare intravasculară diseminată, însoțite/urmate de fibrinoliză secundară.

Examenele bacteriologice, hemocultura, culturile din urină, puroi, uter etc. pot indica bacteria responsabilă de șoc, rezultatele fiind însă de obicei prea tardive. Doar frotiurile din produsele purulente pot da repede informații orientative.

Terapia vizează în primul rînd unele mecanisme patogenice, tratamentul etiologic avînd doar o eficiență limitată după declanșarea șocului. Terapia trebuie aplicată urgent, energic, adaptată la faza evolutivă și controlată ca eficiență și efecte adverse. Medicamentele se aplică numai intravenos. Ameliorarea prognosticului depinde de colaborarea dintre internist, chirurg, spe-

Tabelul 15.III.

Patogenia, manifestările clinice şi de laborator, profilaxia şi terapia şocului toxicoseptic

Patogenie	*Manifestări clinice*	*Investigaţii de laborator*	*Profilaxie şi terapie*
Factori favorizanţi: nou-născuţi, bătrîni, cancer, ciroză, diabet, hemopatii, imunodeprimare + Poartă de intrare a bacteriilor gramnegative (rar grampozitive): urogenitală, intestinală, vasculară, plăgi etc. →		Frotiuri bacteriologice, culturi din puroi, hemoculturi, uroculturi (+++)	*Profilaxie* Incizie, drenare şi terapie corectă a colecţiilor, spălătură peritoneală în peritonită (+++) Tehnici aseptice în explorările urologice şi perfuziile venoase (+++) Antibioticoprofilaxie (++, +++) Menţinerea/restabilirea reactivităţii generale antiinfecţioase (+++)
Bacteriemie → Liză bacteriană → endotoxinemie bruscă →	Frison, febră (+++) Greţuri, vărsături (+)		*Terapie* Antibioticoterapie (±): aminoglicozide, cotrimoxazol, polimixină B (neutralizează parţial endotoxinele) *Gamavenin* (?)
Leucocite, trombocite, alte celule eliberează: — substanţe vasoactive: histamină, bradikinină, serotonină, prostaglandine — trombokinază → coagulare intravasculară incipientă	Piele caldă, uscată	Leucopenie $< 5\,000/mm^3$ (+)	Corticosteroizi i.v. în doze farmacologice (hemisuccinat de hidrocortizon 50—100 mg/kilocorp/24 ore, metilprednisolon 10—40 mg/kilocorp/24 ore), stabilizează lizozomii (+)
→ Dilataţie vasculară splanhnică şi pulmonară tranzitorie →		Teste de C.I.D. încă normale/puţin modificate (+)	Heparină perfuzie i.v. (+++)

(continuare) *Tabelul 15.III.*

Stagnare și depozitare sanguină, agregare a hematiilor → Hipovolemie relativă: scăderea întoarcerii venoase, a debitului cardiac, a tensiunii arteriale La cirotici și în șocul grampozitiv debitul cardiac este normal/crescut	Tulburări ale senzoriului (anxietate/somnolență) (+++) Hipotensiune arterială, cu cel puțin 40 mmHg mai joasă decît tensiunea obișnuită (+++) Puls rapid > 100 /minut, slab (+++) Tahipnee inexplicabilă (+++) Oligurie < 30 ml/oră (+++) Presiune venoasă centrală crescută > 12—15 cm apă (+++)	Hiperventilație (+++): — alcaloză respiratorie accentuată (P_{CO_2} <30 mmHg, pH sanguin > 7,42) — P_{O_2}<70 mmHg — scăderea P_{O_2} diferențial arteriovenos la <40 mmHg	Perfuzii i.v. rapide și masive de lichide (soluții macromoleculare și izotone saline/glucozate) sub controlul PVC (cateter venos central, turgescența venelor) (+++) *Dextran* 40 (combate agregarea eritrocitară) (+) Alfastimulatori (noradrenalină, metaramină) — doar în această fază scurtă (+) Corticosteroizi i.v. în doze farmacologice (+) Terapie intensivă respiratorie (oxigenoterapie, eventual respirație asistată) (++)
→ Creșterea compensatorie a catecolaminelor cu creșterea rezistenței vasculare periferice → Anoxie ischemică a organelor cu α-receptori (piele, mușchi, ficat) Rezistența periferică rămîne scăzută	Piele rece, palidă, marmorată (++) Oligoanurie (+++) Recolorare tardivă a patului unghial după compresie (++)		Perfuzie i.v. de lichide (+++) Corticosteroizi i.v. în doze farmacologice (scad rezistența vasculară periferică) (+) Betastimulatoare (izoproterenol, dopamină) (++) Alfablocatoare (dibenzilină, *Hydergin*) (++) *Furosemid* i.v. ≥ 400 mg (scade efectul ischemiei asupra rinichiului) (++) Cardiotonice, în caz de asociere a insuficienței cardiace (+++)

Stadiu	Semne clinice	Semne de laborator	Terapie
Alcaloză respiratorie şi metabolică → Anoxie stagnantă prin dilataţie secundară arteriolocapilară: extravazare lichidiană, hipovolemie absolută; Acidoză metabolică → Anoxie stagnantă prin dilataţie secundară arteriolocapilară: extravazare lichidiană, hipovolemie absolută	Piele rece, umedă, cianotică (+++). Puls foarte rapid şi slab (+++). Hipotensiune arterială mare (colaps) (++). Tahipnee(+++)	Semne de acidoză metabolică (+++): — pH sanguin<7,35 — bicarbonaţi < 16mEq/l —lactaţi> 25 mg/100ml Hematocrit crescut (++) Modificări electrolitice sanguine (+)	Perfuzie i.v. de bicarbonat de natriu, trometamin (++) Perfuzii i.v. de lichide (soluţii izotonice saline/glucozate, macromoleculare) sub controlul PVC (+++) Antiproteinaze: *Trasylol* (?)
→ Coagulare intravasculară diseminată (microtromboze), accentuarea hipoxiei, acidozei, extravazărilor care se extind şi la miocard şi creier. Hiperfibrinoliză secundară, eventual	Agravarea stării generale (+++) Piele rece, umedă (+++) Cianoză (+) Icter (+) Diateză hemoragică (++): purpură, hematemeză etc.	Teste de C.I.D. (+++): concentraţie de protrombină scăzută; trombocitopenie < 300 000/mm³; scădere a fibrinogenului sub 200 mg/ 100 ml; test cu etanol pozitiv. Teste de fibrinoliză(+)	Heparină perfuzie i.v. (±/+) Fibrinogen, plasmă (++) Streptokinază, colagenază (?) Antifibrinolitice: EAC, PAMBA (+)
→ Leziuni organice ireversibile: plămîn, rinichi, ficat, miocard, creier → →organe „de şoc" → Moarte			Toate metodele menţionate

N.B. Eficienţa terapiei. Aplicată în faza de alcaloză, terapia scade mortalitatea sub 15%. Aplicată în faza de acidoză, cu toată terapia, mortalitatea es ‹mai mare de 80%. Aplicată în faza leziunilor organice ireversibile, terapia este aproape total ineficientă.
Importanţă practică: ? nedemonstrată cert; — foarte mică; + mică; ++ moderată; +++ mare.

cialist în terapie intensivă, biochimist, hematolog, personal mediu antrenat precum și de o bună dotare cu aparatură și materiale.

Bolnavul va fi monitorizat complex: debitul urinar orar (cateterism vezical), măsurători frecvente ale pulsului (foarte importantă este amplitudinea sa), tensiunii arteriale, presiunii venoase centrale, mărimii ficatului, stazei pulmonare, febrei, repetate determinări de gaze în sînge, teste de coagulare intravasculară diseminată și de fibrinoliză, dozarea electroliților sanguini, a hematocritului.

Refacerea hipovolemiei (relativă la început, absolută apoi) este măsura terapeutică cea mai eficace. Ea se face prin administrarea rapidă în perfuzii intravenoase de soluții macromoleculare, saline/glucozate izotonice, pînă la 25% din volumul sanguin total, sub controlul strict al presiunii venoase centrale (pentru evitarea supraîncărcării circulatorii cu riscul insuficienței cardiace acute cu edem pulmonar). În lipsa posibilității determinării directe a PVC, aprecieri aproximative ale acesteia pot fi făcute prin urmărirea turgescenței venelor mîinii ridicate deasupra nivelului atriului drept.

Oxigenoterapia cu sondă nazală, eventual respirația asistată, sînt foarte utile atunci cînd există hiperventilație, alcaloză respiratorie, scădere a P_{O_2}.

Betastimulatoarele sînt asociate în prezența semnelor de rezistență vasculară periferică crescută. Izoproterenolul se perfuzează 1—10 μg/min., controlînd pulsul care nu trebuie să depășească 100/min. Dopamina 200—300 μg/min. poate înlocui izoproterenolul. Ele se aplică în cazul eșecului substituirii volumului sanguin.

Alfablocatoarele scad și ele rezistența periferică: dibenzilina 0,2 — 2 mg/kilocorp, *Hydergin* 0,3 — 0,9 mg/oră.

Alfastimulatoarele (noradrenalina 5—50 μg/min.) au indicații rare: hipotensiunea arterială inițială, șocul la cirotici, unele șocuri grampozitive. În celelalte cazuri ele agravează vasoconstricția periferică.

Combaterea acidozei metabolice cu soluții alcaline (bicarbonat de sodiu, trometamin) are efecte foarte favorabile.

Heparinoterapia pare să dea rezultate foarte bune dacă este aplicată precoce (perfuzii cu 500 — 1 000 U./oră), și slabe ulterior. În coagulopatia de consum manifestă se administrează fibrinogen.

Corticosteroizii sînt controversați. În doze foarte mari, farmacologice (hemisuccinat de hidrocortizon 50—100 mg/kilocorp/24 ore, metilprednisolon 10—40 mg/kilocorp/24 ore), ei stabilizează lizozomii, au efect alfablocator și efect inotrop pozitiv. Se începe cu o doză foarte mare și se continuă doar pînă la deșocare (24—48 ore).

Furosemidul administrat intravenos, cca 400 mg × 2—3/24 ore, protejează rinichiul de efectele hipoxiei și poate declanșa diureza în insuficiența renală acută.

Cardiotonicele (digoxină, lanatozid) se folosesc în cazul semnelor de insuficiență cardiacă congestivă.

Bolnavii foarte febrili vor fi hipotermizați (pungi cu gheață pe regiunea axilară, inghinală, cervicală).

Antibioticele, dirijate în special împotriva bacililor gramnegativi, au rol limitat în terapia șocului, și mult mai mare în profilaxia sa.

Unele terapii medicamentoase, încă insuficient experimentate, par să fie

utile în șoc. Antiproteinazele *(Trasylol)* scad hiperpermeabilitatea capilară, streptokinaza și colagenaza ar putea liza microtrombii, acidul epsilon-aminocaproic și PAMBA limitează fibrinoliza excesivă, betablocatoarele (propranolol) scad PVC și cresc P_{O_2} arterial.

Șocul produs de bacterii grampozitive este de obicei mai ușor de tratat: perfuzii intravenoase masive și alfastimulatoare.

Profilaxia șocului este mult mai eficientă decît terapia sa. Ea constă în evitarea bacteriemiilor la persoanele cu factori mari de risc. Tehnica chirurgicală antiinfecțioasă corectă (incizia și drenajul colecțiilor, spălături peritoneale în peritonite, debridări ale plăgilor anfractuoase etc.), măsurile antiinfecțioase (asepsie, antibioticoprofilaxie scurtă și intensă) în explorările urologice și cardiovasculare sîngerînde, în cateterizări venoase prelungite, sînt principalele măsuri de profilaxie a șocului.

Pare realizabilă protecția de șoc prin vaccinarea cu un antigen comun enterobacterian a persoanelor cu factori mari de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Christy J. H. — Treatment of Gram-negative shock, Amer. J. Med., 1971, *50*, 77.

Hassen A. — Gram-negative shock, Med. clin. N. Amer., 1973, *57*, 1 403.

Henneberg N., Stephan B. — Zur Therapie des schweren septischen Schock, Gelben Heften, 1976, *16*, 17.

McCabe W. R., Kreger B. E., John M. — Type specific and crossreactive antibodies in Gram-negative bacteremia, N. Engl. J. Med., 1972, *287*, 261.

Șuteu I. și colab. — Șocul, Ed. militară, București, 1973.

15.3. INFECȚIILE SISTEMICE DE ORIGINE UTERINĂ

Infecțiile *post-abortum* și cele *post-partum* au o importanță deosebită prin frecvența lor mare (actualmente sînt principala cauză de septicemie), etiologia variată, uneori mixtă aerobă-anaerobă, evoluția imprevizibilă (de la evoluție locală la cea sistemică gravă) și prin problemele speciale de terapeutică complexă care le pun.

Etiologia lor este *endogenă* — bacterii comensale genitale (tabelul 15.IV.), intestinale, urinare — sau *exogenă* — bacterii introduse prin instrumente, soluții, mîini, mai ales cu ocazia manevrelor abortive. Flora poate fi aerobă, anaerobă și deseori mixtă și rezistentă la multe antibiotice uzuale.

Unii factori auxiliari favorizează producerea de infecții grave: substanțele abortive administrate local sau pe cale generală și traumatismele uterine obstetrice, chirurgicale și mai ales cele abortive empirice.

Patogenia infecției este dominată de înfrîngerea capacității naturale de apărare locală antiinfecțioasă, prin pătrunderea unei mari cantități de bacterii în uter (de obicei mai mult de 10^5 microorganisme pe g de țesut sau ml de lichid biologic) și producerea de condiții favorabile aerobe și anaerobe de multiplicare a lor: prezența de cheaguri, resturi placentare și alte țesuturi devitalizate, suprafața mare de resorbție, tulburările circulatorii, edemul colului care împiedică drenajul.

Infecția rămîne, de cele mai multe ori, localizată endouterin. Uneori ea se extinde imprevizibil — lent, rapid sau fulminant — la întregul uter, parametru, peritoneu și poate determina șoc toxicoseptic sau septicemie cu

Tabelul 15.IV.

Flora genitală feminină normală, rolul ei în infecţiile grave de origine uterină şi antibioticele indicate

Catetere morfo-tinctoriale	Specii aerobe				Specii anaerobe			
	Microorganismul	Incidenţa în infecţii	Antibiotice active		Microorganismul	Incidenţa în infecţii	Antibiotice active	
			De elecţie	Alternative			De elecţie	Alternative
Coci grampozitivi	*Staphylococcus aureus*	+++	O, Ctx, M, (P), G	Cs, Cd, L, E, Ctx	*Peptostreptococcus sp.*	+++	P	Cd,L,C,E, T,Mz
	Staphylococcus epidermidis (alb)	+	O,Ctx,M,G	Cs,Cd,L, E,Ctx	*Streptococcus* microaerofil	++	P	Cd,L,C,E, T,Mz
	Streptococcus pyogenes grupa A	++	P	Cs,Cd,L, E,Ctx	*Peptococcus* sp.	±	P	Cd,L,C,E, T,Mz
	Streptococcus grupa D (enterococ)	++	A(P)+G/ K/S	Cs				
	Streptococcus grupa B, *viridans*	±	P	Cs,Cd,L, E,Ctx				
Coci gramnegativi	*Neisseria* sp. (nu *N. gonorrhoeae)*	—	P,A	T,G,K,Cs	*Veionella* sp.	±	P	T(Mz)
Bacili grampozitivi	*Lactobacillus* sp.	—	P	T	*Clostridium* sp.	+(++)	P	Cd,L,Mz,C,E
	Corynebacterium sp.	±	P	T,E	*Bifidobacterium* sp.	±	P,Cd	L,Mz,E,C,T
					Eubacterium sp.	±	P,Cd	L,C,Mz,E,T
					Actinomyces sp.	±	P,Cd	L,C,Mz,E,T
Bacili gramnegativi	*E. coli*	++	G,K	Ctx,Cs,A	*Bacteroides* sp. *(Ristella)*	+++	Cd,L,Mz	C,E,T (P-unele tulpini)
	Klebsiella-Enterobacter sp.	++	G,K	Ctx,Cs,Co				
	Proteus sp. indolnegativ	+	G,K	A,P,Co,Ctx				
	Proteus sp. indolpozitiv	+	G,K,Cb	T				
	Pseudomonas aeruginosa	++	G,Cb	Co	*Fusobacterium* sp.	±	P,Mz,C	Cd,L,T
	Acinetobacter (Mima, Moraxella)	—(±)	G,K	A				
	Haemophilus vaginalis	—(?)	A,G	T,C,P				

Altele	*Mycobacterium* sp. (nu *M. tuberculosis*)	—						
	Candida sp. și alți fungi	±						
	Mycoplasma sp.	—						
	Trichomonas vaginalis	—	Mz					

Legendă:
A = Ampicilină
C = Cloramfenicol
Cb = Carbenicilină
Cd = Clindamicină
Co = Colistină (parenteral)
Cs = Cefalosporine
Ctx = Cotrimozazol (*Septrin*)
Cx = Cloxacilină
E = Eritromicină
G = Gentamicină
K = Kanamicină
L = Lincomicină
M = Meticilină
Mz = Metronidazol
O = Oxacilină
P = Penicilină G/V
S = Streptomicină
T = Tetracicilină

diverse metastaze la distanță (fig. 15.3. și 15.4). Unele mecanisme auxiliare agravează deseori evoluția: reactivitatea gravidei, hipovolemia (prin hemoragie sau șoc endotoxinic), coagularea intravasculară diseminată, fibrinoliza, hemoliza și insuficiența renală acută (prin toxicele abortive, toxinele bacteriene, șoc), tromboflebitele septice pelviene și gangrena uterină produse mai ales de infecțiile anaerobe.

Diagnosticul clinic este de obicei ușor, dar uneori pune probleme dificile. De foarte mare ajutor este constatarea unei manevre abortive recente sau anterioare care însă este deseori disimulată de bolnavă.

Infecțiile uterine localizate se traduc prin secreții vaginale sanguinolente de aspect variat — normal, închise la culoare, purulente sau fetide — însoțite uneori de manifestări infecțioase generale (febră, frison), variabile ca intensitate și de modificări constatate la examenul genital.

Evoluția ulterioară este variată și imprevizibilă. Ea se poate face spre vindecare. Alteori infecția persistă latent și progresează după 1-2 săptămîni — în doi timpi — spre septicemie, perioadă în care focarul uterin poate fi în mare parte sau total rezolvat, boala fiind întreținută de *tromboflebitele septice pelviene*. Depistarea acestor tromboflebite se poate face uneori direct prin examenul genital, dar mai frecvent ele sînt diagnosticate indirect, prin: etiologia anaerobă, existența unor vîrfuri febrile înalte intermitente, persistența febrei cu o stare generală relativ bună sub un tratament antibiotic corect, sau prezența de embolii septice pulmonare. Confirmarea se face, tot indirect, prin defervescența — de obicei promptă — produsă

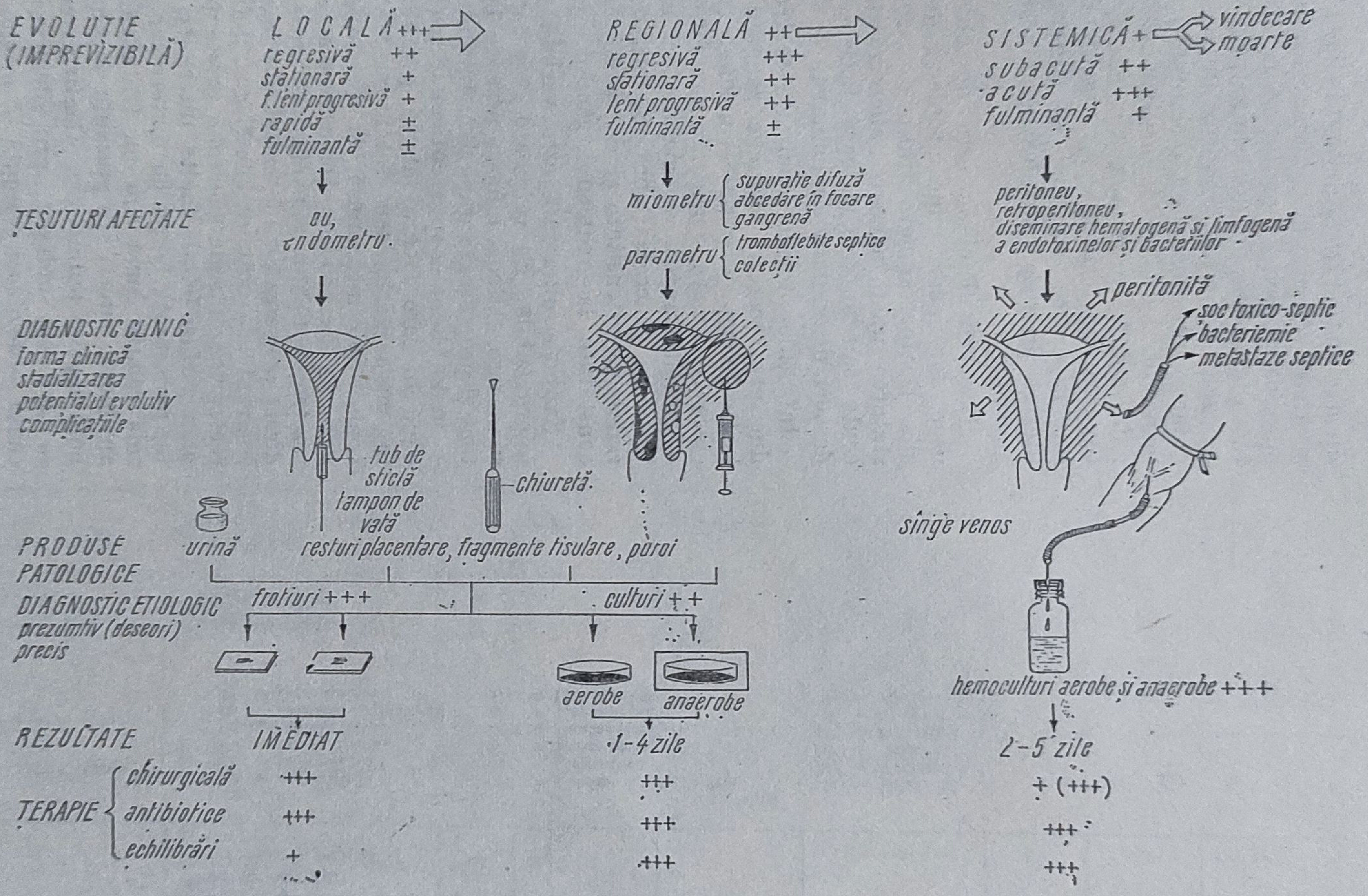


Fig. 15.3. — Infecțiile de origine uterină. Patogenie, evoluție, diagnostic și terapie.
Evoluție, incidență relativă: ± foarte rar; + rar; ++ frecvent; +++ foarte frecvent.
Diagnostic și terapie, importanță practică a metodelor: ± extrem de mică; + mică; ++ mare; +++ foarte mare.

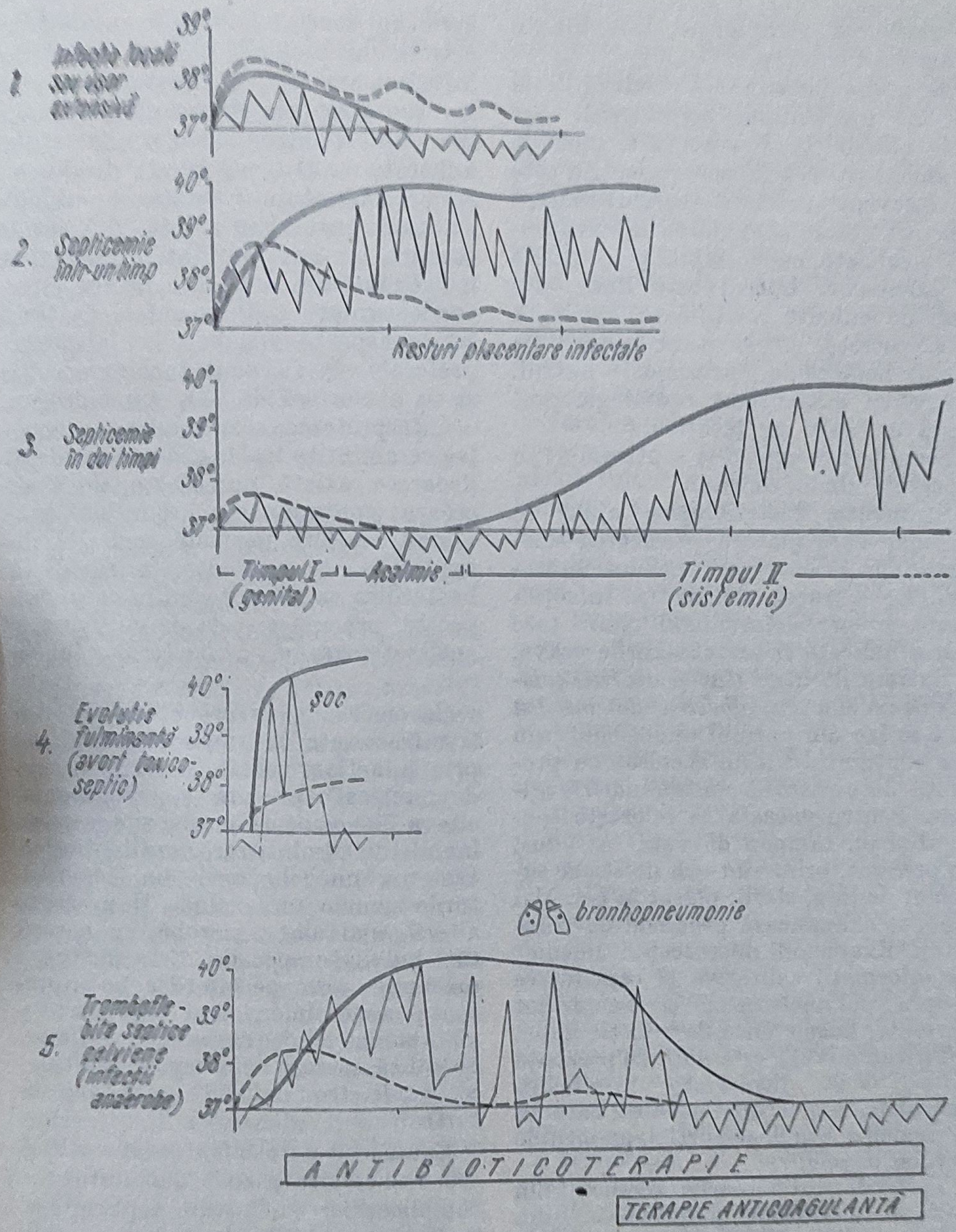


Fig. 15.4. — Infecțiile de origine uterină. Variante ale evoluției clinice
------ manifestări genitale
——— sindrom infecțios general.

de asocierea terapiei anticoagulante la antibioticoterapie.

Gangrena uterină — produsă mai ales de *Clostridium perfringens*, dar și de alte bacterii — poate fi greu de diagnosticat fără laparotomie. Ea este mai frecvent parcelară—rareori masivă —favorizată de coagularea intravasculară localizată, nedecelabilă prin testele de laborator. Uterul este flasc, are zone de culoare modificată, devitalizate, secretă o cantitate redusă de lichid hemoragic, negricios, putrid. Uneori se evidențiază radiologic prezența de gaze în țesuturi.

Șocul-toxico-septic și septicemia au aspectul clinic obișnuit.

Examenele bacteriologice ajută în cea mai mare măsură precizarea etiologiei și orientarea antibioticoterapiei. Colaborarea strînsă cu infecționistul și cu bacteriologul clinic este foarte indicată în toate cazurile grave.

Extrem de utile sînt *frotiurile colorate Gram sau cu albastru de metilen* care se fac din puroiul puncționat sau din conținutul uterin recoltat cu precauții de evitare a contaminării vaginale. Pentru aceasta se folosește speculul și un tampon de vată introdus, de preferat, printr-un tub de sticlă suficient de larg, steril, plasat în col. Mai bine, se examinează produsul de chiuretaj. Examenul microscopic imediat dă informații calitative și cantitative asupra polinuclearelor și bacteriilor prezente. Suspiciunea de infecție anaerobă (sau mixtă), este dată de prezența unor bacili fusiformi, ramificați, sporulați, sau a unor bacterii care nu cresc deloc, sau doar parțial, pe mediile aerobe uzuale.

Culturile din resturile ovulare, din puroiul colecțiilor puncționate, din urină, trebuie făcute pe medii solide aerobe și anaerobe și apreciate calitativ și cantitativ. Cantitățile de bacterii mai mari de 10^5 pe gram de țesut sau lichid biologic indică, de obicei, infecții care nu pot fi rezolvate spontan sau doar prin golirea chirurgicală a uterului. Pentru izolarea bacteriilor anaerobe se iau măsuri stricte de evitare a contactului produsului patologic cu aerul: puroiul se aspiră fără aer în seringă, iar acul montat la seringă se înfige într-un dop de cauciuc, resturile ovulare și fragmentele de țesut se transportă imediat la laborator, preferabil în flacoane închise ermetic și cu atmosferă de CO_2 sau hidrogen.

Interpretarea rezultatelor bacteriologice amintite trebuie făcută prudent, deoarece există numeroase surse de eroare: contaminarea produsului examinat cu flora normală genitală, dificultățile de recunoaștere rapidă a bacteriilor cu rol patogen în cazul respectiv, precum și cele de cultivare și antibioticogramă a bacteriilor anaerobe.

Se efectuează și uroculturi cantitative (recoltate din mijlocul jetului sau prin puncție vezicală, și nu prin sondaj vezical) precum și obligator — cîteva hemoculturi aerobe și anaerobe, înainte de administrarea antibioticelor. Izolarea unei bacterii din hemoculturile uzuale nu exclude și prezența altora, mai ales anaerobe, cu necesități nutritive speciale. Este indicat a presupune aproape întotdeauna și prezența anaerobilor, mai ales dacă există semne clinice sugestive (șoc, icter, hemoliză, secreții hemoragice negricioase, fetide, tromboflebite, gaze în țesuturi).

Examenele nespecifice de laborator și cele radiologice permit diagnosticarea complicațiilor (metastaze septice, hemoliză, dezechilibre metabolice, coagulare intravasculară diseminată, șoc etc.).

Terapia este complexă și trebuie bine individualizată și stadializată.

Asanarea chirurgicală a focarului uterin este necesară imediat, întotdeauna, cu excepția bolnavelor în șoc la care ea se amînă pînă după deșocare. Simpla chiuretare a uterului este de obicei suficientă în infecțiile incipiente, strict localizate. Cînd infecția a depășit endometrul, se asociază antibioticoterapia cu penicilină G, preferabil anticipat cu cîteva ore, și asociată cu metronidazol, cloramfenicol sau cotrimoxazol, antibiotice active și pe bacilii gramnegativi anaerobi nesporulați *(Bacteroides)* și cu kanamicină sau gentamicină.

Antibioticoterapia sistemică parenterală, intensă, bactericidă, „țintită" după indicații prezumtive sau precise, este indispensabilă în infecțiile regionale și sistemice (tabelul 15.II.). Fără a se putea recomanda scheme standardizate, se recomandă totuși folosirea de asocieri de 2—3 antibiotice active pe stafilococii rezistenți la penicilină G (oxacilină, cloxacilină, meticilină), pe bacilii gramnegativi aerobi (kanamicină, gentamicină) și pe bacilii gramnegativi anaerobi nesporulați (clindamicină, lincomicină, metronidazol, cloramfenicol, eritromicină, tetraciclină, cotrimoxazol, eventual rifampicină). Penicilina G este antibioticul de elecție în infecțiile produse de *Clostridium perfringens*, streptococi (cu excepția enterococilor) și de stafilococi sensibili. Este recomandabil a se controla prin metode de laborator eficiența și eventuala nocivitate a antibioticoterapiei (NEI, NEB, dozare de antibiotice în sînge).

Gangrena uterină parcelară poate fi tratată deseori cu penicilină G, în formele severe fiind necesară uneori histerectomia.

Sînt contrainidicate chimioterapicele care nu produc concentrații sanguine suficiente: sulfametina, acidul nalidixic, nitrofurantoina. Streptomicina și ampicilina sînt indicate — de obicei asociate între ele — doar în infecțiile enterococice.

Tromboflebitele septice pelviene, suspectate sau confirmate, se tratează prin asocierea la antibiotice a anticoagulantelor (începînd cu heparină și continuînd cu *Trombostop*, pe timp de 10—12 zile), fapt care ameliorează mult prognosticul și scurtează boala.

Terapia intensivă nespecifică de deșocare, de reechilibrare a multiplelor tulburări hidroelectrolitice, metabolice și de coagulare, corectarea anemiei prin transfuzii de sînge, furosemidul, hemodializa (preferabil precoce, „preventivă") ș.a. sînt de cea mai mare importanță cînd au indicații precise. Corticoterapia, contraindicată în general, poate fi utilă — pe perioade scurte dar masiv — doar pentru tratamentul șocului.

Colecțiile periuterine, peritonita și gangrena uterină necesită tratament chirurgical urgent.

Profilaxia cea mai eficientă constă în evitarea manevrelor abortive septice. Deși orice avort este în esență septic, golirea la timp a uterului este de obicei suficientă pentru a favoriza lichidarea infecției.

Antibioticoprofilaxia este indicată în avorturile septice tratate tardiv, cele cu traumatisme locale fizice și chimice puternice, cele în care s-a asociat un abortiv pe cale generală, cele cu o floră bacteriană uterină foarte abundentă, cu hemoragie și anemie importantă și cele asociate cu infecții urinare. Travaliile prelungite sau ruptura prematură a membranelor, uneori operațiile cezariene, mai ales la parturiente cu ginecopatii anterioare, pot

constitui o altă indicaţie. Indicaţii speciale sînt infecţiile uterine, chiar uşoare, care apar la femei cu valvulopatii, proteze cardiace sau la bolnave imunodeprimate prin boli de fond (neoplasme, ciroze, insuficienţă renală etc.). sau iatrogen (corticoterapie, citostatice, iradieri). Profilaxia se poate face cu penicilină G asociată cu metronidazol, eritromicină sau cotrimoxazol, eventual asociate şi cu kanamicină. În cazul intervenţiilor chirurgicale, antibioticoprofilaxia se începe cu 1-3 ore înainte de actul operator. Durata profilaxiei nu trebuie să depăşească 1-3 (5) zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Alessandrescu D. — Biologia reproducerii umane. Obstetrica normală şi patologică, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

Căruntu Fl. — Diagnosticul şi terapia avortului septic. Probleme actuale de colaborare interdisciplinară, Obstet. Ginec., 1976, *21*, 359.

Căruntu Fl., Angelescu C., Predoviciu M. F. — Antibioticoterapia discontinuă în septicemiile cu poartă de intrare uterină. 43 cazuri studiate comparativ, Med. internă (Buc.), 1978, *30*, 319.

Căruntu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Tromboflebitele septice pelviene din cursul septicemiilor de origine uterină. Probleme de diagnostic şi terapie pe marginea a 6 cazuri, Obstet. Ginec., 1978, *26*, 33.

Gibbs R. S. şi colab. — Puerperal endometritis: a prospective microbiologic study, Amer. J. Obstet. Ginec., 1975, *121*, 919.

Gorbach S. L. — Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 373.

Josey M., Staggers S. P. Jr. — Heparintherapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases, Amer. J. Obstet. Ginec., 1974, *120*, 228.

Ledger W. J. — Infection in obstetrics and gynecology. New developments in treatment, Surg. clin. N. Amer., 1972, *52*, 1 447.

Ledger W. J., Gee G., Lewis W. P. — Guidlines for antibiotic prophylaxis in gynecology, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, *121*, 1 038.

Ledger W. J., Norman M. G., Lewis W. — Bacteremia on an obstetric-gynecologic service, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, *121*, 205.

Neary M. P., Allen J., Okubadejo O. A., Payne D. J. H. — Preoperative vaginal bacteria and postoperative infections in gynecological patients, Lancet, 1973, *2*, 1 291.

Voiculescu M. — Conduita terapeutică şi profilactică în avortul septic, Viaţa med. (Buc.), 1975, *22*, 1.

Wilkowske C., Hermans P. E. — Antimicrobial agents in the treatment of obstetric and gynecologic infections, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 711.

15.4. ENDOCARDITELE INFECŢIOASE

Endocarditele infecţioase sînt o formă particulară de septicemii caracterizate printr-un focar infecţios primar unic (sau preponderent), situat la nivelul valvulelor cardiace, mai rar pe endocardul parietal, care întreţine boala, neproducînd (sau doar în endocarditele acute) metastaze septice. Endarteritele (de exemplu, ale unei coarctaţii de aortă, canal arterial, fistule arteriovenoase) sînt corespondente similare ale endocarditelor.

În funcţie de reactivitatea organismului-gazdă şi virulenţa agentului infecţios, se disting două tipuri de endocardite, cu unele particularităţi etiopatogenice, clinice şi terapeutice. Diferenţierea dintre aceste forme nu este întotdeauna foarte netă.

Endocarditele bacteriene subacute (endocardita lentă, boala Osler), cu mult cele mai frecvente, sînt produse de obicei de streptococi. Ele se caracte-

constitui o altă indicație. Indicații speciale sînt infecțiile uterine, chiar ușoare, care apar la femei cu valvulopatii, proteze cardiace sau la bolnave imunodeprimate prin boli de fond (neoplasme, ciroze, insuficiență renală etc.). sau iatrogen (corticoterapie, citostatice, iradieri). Profilaxia se poate face cu penicilină G asociată cu metronidazol, eritromicină sau cotrimoxazol, eventual asociate și cu kanamicină. În cazul intervențiilor chirurgicale, antibioticoprofilaxia se începe cu 1-3 ore înainte de actul operator. Durata profilaxiei nu trebuie să depășească 1-3 (5) zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Alessandrescu D. — Biologia reproducerii umane. Obstetrica normală și patologică, Ed. medicală, București, 1976.

Căruntu Fl. — Diagnosticul și terapia avortului septic. Probleme actuale de colaborare interdisciplinară, Obstet. Ginec., 1976, *21*, 359.

Căruntu Fl., Angelescu C., Predoviciu M. F. — Antibioticoterapia discontinuă în septicemiile cu poartă de intrare uterină. 43 cazuri studiate comparativ, Med. internă (Buc.), 1978, *30*, 319.

Căruntu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Tromboflebitele septice pelviene din cursul septicemiilor de origine uterină. Probleme de diagnostic și terapie pe marginea a 6 cazuri, Obstet. Ginec., 1978, *26*, 33.

Gibbs R. S. și colab. — Puerperal endometritis: a prospective microbiologic study, Amer. J. Obstet. Ginec., 1975, *121*, 919.

Gorbach S. L. — Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections, Surg. clin. N. Amer., 1975, *55*, 1 373.

Josey M., Staggers S. P. Jr. — Heparintherapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases, Amer. J. Obstet. Ginec., 1974, *120*, 228.

Ledger W. J. — Infection in obstetrics and gynecology. New developments in treatment, Surg. clin. N. Amer., 1972, *52*, 1 447.

Ledger W. J., Gee G., Lewis W. P. — Guidlines for antibiotic prophylaxis in gynecology, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, *121*, 1 038.

Ledger W. J., Norman M. G., Lewis W. — Bacteremia on an obstetric-gynecologic service, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, *121*, 205.

Neary M. P., Allen J., Okubadejo O. A., Payne D. J. H. — Preoperative vaginal bacteria and postoperative infections in gynecological patients, Lancet, 1973, *2*, 1 291.

Voiculescu M. — Conduita terapeutică și profilactică în avortul septic, Viața med. (Buc.), 1975, *22*, 1.

Wilkowske C., Hermans P. E. — Antimicrobial agents in the treatment of obstetric and gynecologic infections, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 711.

15.4. ENDOCARDITELE INFECȚIOASE

Endocarditele infecțioase sînt o formă particulară de septicemii caracterizate printr-un focar infecțios primar unic (sau preponderent), situat la nivelul valvulelor cardiace, mai rar pe endocardul parietal, care întreține boala, neproducînd (sau doar în endocarditele acute) metastaze septice. Endarteritele (de exemplu, ale unei coarctații de aortă, canal arterial, fistule arteriovenoase) sînt corespondente similare ale endocarditelor.

În funcție de reactivitatea organismului-gazdă și virulența agentului infecțios, se disting două tipuri de endocardite, cu unele particularități etiopatogenice, clinice și terapeutice. Diferențierea dintre aceste forme nu este întotdeauna foarte netă.

Endocarditele bacteriene subacute (endocardita lentă, boala Osler), cu mult cele mai frecvente, sînt produse de obicei de streptococi. Ele se caracte-

rizează prin constituirea — aproape întotdeauna — a grefei bacteriene pe un endocard lezat anterior (endocardite reumatismale, sifilitice, traumatice, cardiopatii congenitale, ateroscleroză, cardiomiopatii obstructive, anevrisme ventriculare, implantări de proteze etc.). Proiectarea unui jet sanguin anormal (de obicei regurgitare prin insuficienţă valvulară) pe endocard produce o endocardită trombotică nebacteriană, favorizată şi de anumite alte stressuri: intervenţii chirurgicale, fistule arteriovenoase, injecţii repetate cu DOCA, altitudine mare, neoplasme (endocarditele marantice). Bacteriemiile minime tranzitorii produse cu ocazia masticaţiei, digestiei, extracţiilor dentare, chiuretajului uterin, explorărilor instrumentale urologice sau ale colonului, injecţiilor intravenoase septice (toxicomani), pneumoniilor, pot determina colonizarea bacteriană a trombilor aseptici, determinînd apariţia vegetaţiilor septice. Unele particularităţi patogenice infecţioase (tabelul 15.V.) şi neinfecţioase (tabelul 15.VI.) au importante replici terapeutice.

Boala evoluează lent, foarte necaracteristic, timp de mai multe săptămîni, diagnosticul fiind pus în medie la cca 2 luni de la început. Uneori se înregistrează recăderi în primele 2—3 luni după tratament prin sterilizare incompletă a vegetaţiilor sau reinfecţii cu aceeaşi bacterie, mai rar cu altele. Rupturile şi cicatricele valvulare sînt relativ rare. Boala este deseori însoţită de diverse manifestări şi complicaţii imunologice (prin complexe imune), datorite stimulului antigenic foarte prelungit. Metastazele septice sînt foarte rare.

Endocarditele bacteriene acute, mai rare dar mult mai grave, sînt metastaze septice pe valvule de obicei indemne, produse în cursul unor septicemii care determină şi alte metastaze septice variate. Agentul etiologic obişnuit este stafilococul, dar sînt posibile şi alte etiologii, rareori mixte (toxicomanii). Rupturile şi cicatricele aparatului valvular sînt frecvente. Boala începe de obicei printr-o septicemie gravă, determinarea endocardică evidenţiindu-se ulterior, pe parcursul bolii.

Diagnosticul prezumtiv este clinic, criteriile fiind variate în funcţie de tipul bolii. Manifestările clinice nu sînt dependente de etiologie.

Endocardita bacteriană subacută trebuie suspectată în orice febră neexplicabilă care durează mai mult de 7—10 zile la un bolnav valvular. Febra este moderată, continuă, uneori discontinuă. Alte elemente de suspiciune sînt împrejurările pasibile de a determina bacteriemii, decompensarea cardiacă nemotivată, degradarea progresivă a stării generale (astenie, inapetenţă, paloare, scădere ponderală etc.).

Manifestările cutanate sînt foarte sugestive, dar nepatognomonice. Peteşiile (uneori cu centrul alb) cutanate, conjunctivale, mucoase, retiniene, pot apărea şi în hemopatii, diverse vasculite, trichinoză, septicemii. Hemoragiile subunghiale „în aşchie“ pot exista şi în trichinoză. Mai caracteristici, dar mai rari, sînt nodulii Osler situaţi în pulpa degetelor (eritematoşi, sensibili) şi leziunile Janeway (pete roşii-albastre, nedureroase, pe palme şi plante).

Suflurile cardiace sînt sugestive atunci cînd îşi modifică caracterul. Apariţia unor embolii cerebrale, renale, pulmonare, arteriale periferice măreşte mult suspiciunea.

Bolnavii au uneori artralgii, hipocratism digital şi deseori spleno- şi hepatomegalie.

Tabelul 15.V.

Particularități etiopatogenice infecțioase și replicile terapeutice corespunzătoare în endocardita bacteriană subacută

Etiopatogenie	Replici terapeutice
Este o *septicemie* (are: o poartă de intrare, un focar infecțios cu bacteriemie inițială mică și tranzitorie, focar septic de întreținere cu bacteriemie persistentă, evoluție aciclică, progresivă).	*Terapia antibacteriană* are rolul precumpănitor.
Imunitatea nu joacă un rol favorabil, uneori putînd avea chiar efecte nefavorabile (depunere de complexe imune)	Imunoterapia nu are rost. Rareori sînt utili corticosteroizii.
Există unele *particularități:* — Are un *singur focar* infecțios de întreținere a bolii: vegetațiile valvulare sau parietale infectate.	*Asanarea* medicală sau *chirurgicală a focarului* valvular de întreținere este obiectivul esențial.
— *Vegetațiile* sînt avasculare, *permeabile la antibiotice* dar nu la fagocite care doar ele pot lichida bacteriile restante.	Terapia antibacteriană este *posibilă*, dar trebuie să fie *bactericidă*, *prelungită*.
— *Agenții etiologici sînt foarte variabili ca tip și sensibilitate la antibiotice* de la un bolnav la altul și ca incidență globală de-a lungul anilor. Aspectul clinic nu variază cu etiologia de cele mai multe ori.	Diagnosticul bacteriologic prin *hemocultură* și *antibiograma amănunțită* (CMI, CMB) sînt de cea mai mare importanță pentru „țintirea" terapiei.
— Actualmente *încă predomină cocii grampozitivi* sensibili sau moderat sensibili la penicilină G sau ampicilină.	*Penicilina G* în doze mari este principalul antibiotic eficace în marea majoritate a cazurilor.
— Asocierea penicilinei G cu *oligozaharide* (streptomicină) sau *aminoglicozide* (kanamicină, gentamicină) are deseori efect sinergic pe enterococi și streptococi alfahemolitici *(viridans)*.	Asocierea streptomicinei/kanamicinei/gentamicinei poate crește eficiența terapiei în endocarditele cu enterococi sau streptococi alfahemolitici.
— Se înregistrează *o creștere lentă a incidenței endocarditelor produse de agenți foarte rezistenți la antibiotice:* stafilococi și bacili gramnegativi enterali (mai ales *Pseudomonas aeruginosa)*, fungi.	Sînt necesare *antibiotice variate*, noi, dar care sînt toxice și dificil de manevrat, greu de suportat de bolnav, scumpe.
— Continuă să existe o proporție variabilă de *endocardite infecțioase cu hemoculturi negative*, cele mai multe fiind — se pare — streptococice.	Cele mai multe endocardite cu hemoculturi negative răspund la penicilină sau ampicilină + aminoglicozide, puține răspunzînd (foarte nesatisfăcător) la *tetraciclină*, *cloramfenicol*, *droguri antifungice*.
Endocarditele bacteriene sînt *boli cu frecvență în creștere*, foarte grave și variate de la caz la caz, cu complicații imprevizibile, în care problema infecțioasă este primordială.	Randamente maxime se pot obține doar prin colaborarea strînsă între specialistul internist, infecționist, bacteriolog și chirurg, *în centre special dotate și antrenate*.

Tabelul 15.VI.

Particularități patogenice neinfecțioase și replicile terapeutice consecutive în endocardita bacteriană subacută

Patogenie	Replică terapeutică
Este o boală a întregului organism, cu determinări și complicații variate cardiovasculare și extracardiace, manifestate ca tulburări funcționale reversibile sau ca leziuni definitive sau progresive. Aceste manifestări neinfecțioase, para- sau postinfecțioase (imunologice) pot compromite în măsură variabilă rezultatele terapiei antibacteriene.	Este imperios necesară *tratarea tuturor insuficiențelor* (circulatorii, renale), *dezechilibrelor* (hidroelectrolitice, acidobazice, metabolice), *proceselor imunologice nocive*, complicațiilor de orice natură ivite în cursul bolii.
Bolnavii pot avea *independent de endocardita actuală tulburări funcționale sau organice preexistente*, consecutive vîrstei, unor boli cronice anterioare sau unor boli asociate actuale.	*Depistarea și remedierea terapeutică* a tulburărilor independente de endocardita actuală cresc apreciabil șansele de vindecare.
Terapia necesară — complexă și uneori invazivă, agresivă — implică unele *fenomene morbide iatrogene:* flebite iritative sau infecțioase prin catetere intravenoase, abcese fesiere sterile sau septice, determinări toxice renale, hematologice, neurologice, hepatice sau alergice determinate de antibiotice, intoxicații cu cardiotonice, tulburări hidroelectrolitice induse de diuretice sau cantități exagerate de penicilină potasică etc.	*Profilaxia și terapia incidentelor și accidentelor iatrogene* este foarte importantă în crearea posibilităților de continuare a terapiei intense pe toată lunga perioadă necesară și în creșterea proporției de vindecări.
Ponderea cauzelor de mortalitate prin *procese care nu țin direct de infecția endocardică este în creștere*, paralel cu scăderea mortalității datorite direct infecției, obținută prin ameliorarea continuă a terapiei antibacteriene.	Alături de terapia antibacteriană, *terapia tuturor tulburărilor nelegate direct de infecții* poate crește semnificativ randamentul terapeutic.

Probleme foarte grele de diagnostic pun formele afebrile (endocarditele terminale frecvente ale neoplazicilor, cele ale bonavilor parțial tratați), cele fără sufluri cardiace (unele endocardite parietale, ale cordului drept, ale bătrînilor, cele din cursul fistulelor arteriovenoase), cele ale copiilor mai mici de 2 ani (au manifestări confuze), precum și cele cu hemoculturi negative.

Endocarditele apărute după intervenții chirurgicale cardiace sînt produse mai ales de stafilococi, *Pseudomonas aeruginosa* și mai rar de *Candida*. Ele apar uneori precoce postoperator (primele zile, pînă la 1—2 luni), sînt severe și iau un aspect mai mult acut. Alteori ele apar tardiv (după 2—3 luni—5 ani), sînt produse de obicei de streptococi și iau aspectul clasic subacut. Febrele postoperatorii cu hemoculturi constant negative sînt uneori greu de diferențiat de sindromul postlezare cardiacă (postpericardotomie, postcomisurotomie, postinfarct miocardic numit și sindromul Dressler) cu etiopatogenie obscură, probabil imu

nologică. Sugestivă este prezenţa pericarditei aseptice, pneumoniei, pleureziei, poliartritei, durerilor abdominale. Boala apare la zile, săptămîni sau luni după intervenţie, uneori recidivează şi are o evoluţie lungă de 1—6 săptămîni. Sindromul posttransfuzional (mononucleozic, cu virus citomegalic) se manifestă prin febră şi mononucleoză periferică, la care se pot adăuga erupţii, icter hepatocelular, hemoliză, trombocitopenie, pneumonie, miocardită, pericardită, splenomegalie.

Endocarditele subacute trebuie diferenţiate de unele boli febrile neinfecţioase rare însoţite de manifestări cardiovasculare: endocarditele trombotice nebacteriene, mixomul atrial, tumorile miocardului, sindromul postcardotomic, boala Liebman-Sacks, reumatismul cardiac evolutiv, tromboflebitele, anevrismul aortic disecant cu insuficienţă aortică acută.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut şi cu alte boli infecţioase febrile prelungite (tuberculoza, infecţiile urinare, supuraţiile profunde, bruceloza etc.), precum şi cu boli febrile neinfecţioase prelungite (neoplasme, hemopatii şi limfoame maligne, boli de ţesut conjunctiv, angeite, granulomatoze, febre periodice, endocrine, neurologice, medicamentoase etc.).

Endocarditele bacteriene acute au toate manifestările septicemiilor comune, suspiciunea de însămînţare valvulară fiind sugerată de apariţia unor sufluri care se modifică rapid şi a unor hemoculturi persistent pozitive sub terapie antibacteriană.

Endocarditele bacteriene se pot însoţi de variate *complicaţii*, unele apărînd tardiv chiar sub un tratament etiologic eficient: embolii în rinichi, splină, creier, extremităţi, plămîn, mezenter, insuficienţă cardiacă — acută sau progresivă ireductibilă — prin miocardită sau mutilări valvulare, anevrisme micotice, manifestări imunologice (febră, poliartralgii, glomerulonefrită cu insuficienţă renală, determinări pulmonare etc.). Tratamentul etiologic foarte intens poate duce şi el la complicaţii variate (flebite, necroze musculare, leziuni renale, febră medicamentoasă, erupţii etc.).

Investigaţiile nespecifice de laborator pot sprijini suspiciunea clinică. Semnul cel mai important este hematuria microscopică. De mai mică importanţă sînt: testele nespecifice de inflamaţie (VSH, proteina C reactivă, creşterea gamaglobulinelor), anemia, azotemia, procentajul crescut de celule reticulare în sîngele periferic, testele imunologice (factorul reumatoid, scăderea complementului seric).

Hemocultura este investigaţia capitală pentru diagnostic şi conducerea corectă a terapiei. Trebuie recoltate 5—6 hemoculturi înainte de aplicarea oricărui antibiotic, sau după cel puţin 2—3 zile de la întreruperea acestora, pe medii îmbogăţite, aerobe, cu atmosferă de CO_2 (vezi subcap. Septicemiile). Recoltarea hemoculturilor se face din venele periferice (sîngele arterial nu creşte randamentul diagnosticului) la orice oră, în decurs de 1—3 zile, deoarece bacteriemia este de obicei continuă. În cazul izolării unor bacterii saprofite (difteroizi, stafilococi albi etc.), rolul lor etiologic poate fi sprijinit prin izolarea repetată a aceluiaşi agent şi prin reacţia de aglutinare de către serul bolnavului, în titru ridicat. Hemoculturile cantitative sînt utile în evaluarea prognosticului endocarditelor acute.

Hemoculturile rămîn negative în 10—20% din endocarditele infecţioase, randamentul lor putînd fi crescut prin diverse metode. Unele dintre aceste endocardite sînt produse de fung

(hemoculturi pe mediul Sabouraud), *Coxiella burneti* (inocularea sîngelui la cobai și reacții serologice cu antigenul respectiv), bacterii foarte alterate de tratamente antibiotice (repetarea hemoculturilor după mai multe zile de la întreruperea antibioticelor), bacterii anaerobe (hemoculturi anaerobe), sau de bacterii cu perete deficitar, forme L (medii glucozate hipertone, hemoovoculturi), clamidii. Cea mai mare parte din endocarditele cu hemoculturi uzuale negative rămîn însă definitiv cu etiologia neprecizată, iar prognosticul lor este mai nefavorabil decît al celor produse de bacterii cunoscute.

Terapia endocarditelor infecțioase este de lungă durată, complexă, medicochirurgicală, trebuie condusă după criterii bacteriologice, controlată ca eficiență. Ea este posibil periculoasă și este costisitoare. Rezultate optime în această boală, care are încă un prognostic imediat și tardiv grav, se pot obține doar în unitățile bine dotate și antrenate.

Terapia etiologică este esențială, iar prognosticul depinde în cea mai mare parte de etiologie. Această terapie trebuie să fie țintită, bactericidă și suficient de prelungită pentru a asigura sterilizarea totală a vegetațiilor. În linii mari ea urmează aceleași principii teoretice și practice ca la septicemii.

Etapele terapiei antibacteriene trebuie să satisfacă anumite cerințe optimale, sau — doar în cazuri excepționale — unele condiții minimale care nu asigură însă un randament de aceeași calitate (tabelul 15. VII.).

Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologie din rîndul celor bactericide, în special peniciline (penicilina G, ampicilina) și/sau oligozaharide/aminoglicozide. Antibioticele bacteriostatice (cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină) dau rezultate mult mai slabe, ele fiind utilizate doar în cazuri rare de alergie ireductibilă la peniciline și atunci aplicate pe perioade mai prelungite. În endocarditele produse de enterococi, streptococi *viridans* rezistenți la antibiotice, bacili gramnegativi enterali și fungi, asocierile sinergice de antibiotice sînt indispensabile. Antibiograma orientativă difuzimetrică nu este suficientă, trebuind să fie determinate CMI și mai ales CMB ale antibioticelor izolate și ale asocierilor (incluzînd și antibioticele la care bacteria este rezistentă la testarea izolată, dar care pot fi totuși active în asocieri). Terapia inițială (înainte de pozitivarea hemoculturilor) și în cazurile cu hemoculturi persistent negative se face ca pentru enterococ și va fi eventual modificată ulterior în caz de eșec.

Nu se va renunța pripit la peniciline care sînt antibioticele de elecție în cele mai multe cazuri.

Calea de administrare preferabilă este cea intravenoasă, prin injectare lentă, în perfuzii scurte sau prelungite. La bolnavii cu vene nesatisfăcătoare se poate introduce prin puncție un cateter în vena subclavie, prin care se fac perfuzii discontinue de antibiotice, introducînd la sfîrșitul fiecăreia 1—2 ml heparină cu 50—100 U.I./ml și obturînd apoi steril orificiul extern. Îngrijirea atentă a locului puncționat (pansamente, aplicații de clorhexidină, neomicină) permite menținerea îndelungată a cateterului fără complicații. Calea intramusculară este inferioară deoarece este greu de suportat și produce deseori — în administrările foarte prelungite necesare — noduli, hematoame și necroze aseptice cu resorbție inegală sau foarte

Tabelul 15.VII.

Etapele antibioticoterapiei în endocarditele bacteriene. Cerințe generale optimale și minimale

Etapa		Cerințe optimale	Cerințe minimale*
Diagnosticul de boală și etiologic		Clinic, confirmat bacteriologic prin hemoculturi corecte aerobe și anaerobe, eventual inoculare de sînge la cobai pentru izolarea rickettsiilor (în caz de hemoculturi negative), culturi pentru fungi, reacții serologice pentru *Coxiella burneti*	Clinic, susținut bacteriologic prin hemoculturi corecte aerobe.
Evaluarea complexă a bolnavului		Examenul clinic complet, explorarea funcțională a rinichiului (*clearance* de creatinină), a ficatului ș.a.m.d.	Examenul clinic complet, explorarea principalelor funcții
Terapia antibacteriană și alegerea antibioticelor. — Terapia inițială (bazată pe un diagnostic etiologic prezumtiv) — Terapia de întreținere (bazată pe studierea sensibilității la antibiotice a bacteriei)		Studierea amănunțită a sensibilității la antibiotice (bacteriostază și bactericidie) a bacteriei izolate, determinarea CMI și CMB la penicilină G, ampicilină, streptomicină, kanamicină, gentamicină și studierea efectului asocierilor betalactamine + aminoglicozide	Antibiograma difuzimetrică în suprafață a tulpinilor izolate din hemoculturi, cu testarea orientativă a acțiunii bactericide
Controlul eficienței terapeutice	Clinic	Febra, starea generală, embolii, peteșii, insuficiența cardiacă etc.	Febra, starea generală, embolii, peteșii, insuficiența cardiacă
	Laborator — Nespecific	VSH, dozarea hemoglobinei, depistarea hematuriei etc.	VSH, dozarea hemoglobinei, depistarea hematuriei etc.
	Laborator — Specific	Determinarea NEI și NEB (diluția maximă de ser care inhibă/ucide bacteria etiologică) prin metoda diluțiilor. NEB trebuie să fie de minimum 8—16, maximum 128, timp de cca 8—12 ore/zi	Determinarea NEI și NEB prin metoda orientativă difuzimetrică în suprafață. NEI trebuie să fie de minimum 8—16

* Condițiile minimale vor fi cît mai rar folosite, deoarece ele nu elimină în suficientă măsură eșecurile, incidentele și accidentele evitabile prin aplicarea condițiilor optimale în unități specializate.

(continuare) *Tabelul 15.VII.*

Etapa			Cerinţe optimale	Cerinţe minimale*
Controlul nocivităţii antibioticelor	Clinic		Diureza, acuitatea acustică etc.	Diureza, acuitatea acustică etc.
	Laborator	Nespecific	Coeficientul de epurare *(clearance)* al creatininei, ureea sanguină şi urinară, examenul sumar de urină	Ureea sanguină, examenul sumar de urină, creatinina sanguină
		Specific	Dozarea precisă a antibioticelor toxice în ser. Nu trebuie depăşite concentraţiile periculoase; streptomicina 60—70 µg/ml, kanamicină 30—40 µg/ml, gentamicină 10—12 µg/ml.	Aprecierea semicantitativă a concentraţiilor sanguine de antibiotice (streptomicină, kanamicină, gentamicină) prin metoda difuzimetrică simplificată, sau măcar distanţarea prizelor de antibiotice (în caz de insuficienţă renală) în funcţie de ureea sanguină sau, mai bine, de *clearance*-ul creatininei după tabele speciale
Asocierea altor terapii	Medicale		Terapia insuficienţei cardiace, renale, tulburărilor metabolice etc.	Terapia insuficienţei cardiace, renale, anemiei etc.
	Chirurgicale		Centre specializate de chirurgie cardiacă	Transferul în centre specializate

scăzută a antibioticelor. Ea poate fi folosită în administrări alternative cu cea intravenoasă. În cazul streptococilor sensibili la peniciline, se poate folosi şi calea orală cu penicilină V, pe nemîncate (cuplare cu proteinele, serice 55%), sau mai bine cu ampicilină (cuplare proteinică 18%) şi mai ales cu amoxicilină (cuplare serică 17% şi concentraţii serice duble), ţinînd seama că fracţiunea cuplată proteinic este inactivă. Adaosul la peniciline (şi cefalosporine) de probenecid (2 g/24 ore) sau penicilină V (2 000 000 — 3 000 000 U.I./24 ore) creşte apreciabil concentraţiile sanguine de antibiotic (cu 25—100%) pe perioade mai lungi.

Dozele de antibiotice vor fi destul de mari pentru a asigura concentraţii bactericide situate între 4—128 mai mari decît CMB (niveluri de eficienţă bactericidă — NEB — de 4—128). În cazul enterococilor (poate şi într-al altor bacterii) se vor evita concentraţii exagerate de penicilină şi mai ales de ampicilină care pot avea o eficienţă inferioară celor medii (efectul

Eagle). Se va ţine seama de starea funcţiei renale pentru antibioticele cu principală cale de eliminare urinară.

Intervalele dintre administrări vor fi alese ca la septicemii. Antibioticoterapia discontinuă bactericidă intravenoasă, cu realizarea zilnică a 2 perioade de 4—5 (6) ore de NEB corespunzătoare, s-a dovedit a fi deosebit de eficace, controlabilă, uşor de aplicat şi de suportat de către bolnav şi lipsită de complicaţii şi incidente, cel puţin în endocarditele bacteriene subacute, poate şi în cele acute în care însă mai trebuie verificată. Gentamicina este bactericidă în cîteva minute de contact, iar penicilinele în 2—3 ore, astfel încît concentraţiile bactericide intermitente sînt justificate.

Controlul eficienţei terapiei, de cea mai mare importanţă în adaptarea unei scheme optime pentru fiecare caz, se face în primul rînd prin determinarea NEI şi NEB în ser, urmărindu-se realizarea nivelurilor de eficienţă amintite. În cazul folosirii aminoglicozidelor la bolnavi cu diferite grade de insuficienţă renală, se vor face şi dozări de concentraţii absolute de antibiotice în ser, pentru a evita efectele toxice.

Durata terapiei este greu de stabilit. În orice caz, ea va fi lungă, de 4—6 săptămîni, variind în funcţie de etiologie, domeniu în care s-au făcut unele scheme pe bază empirică cumulativă.

În endocarditele produse de coci grampozitivi foarte sensibili la peniciline s-au obţinut rezultate bune cu tratamente scurte, de 2 săptămîni. Întreruperea tratamentului se face brusc, fără a scădea dozele progresiv.

Criteriile de vindecare sînt variate, dar în mare parte nesatisfăcătoare. Febra scade şi starea generală se ameliorează de obicei în cîteva zile, uneori chiar în cazul tratamentelor doar parţial eficiente. Alteori, chiar în cursul unor tratamente corecte, febra poate scădea tîrziu sau poate reapare, produsă fiind de necrozele musculare de la locul injecţiilor şi flebitelor de cateter, sau chiar de antibiotice. VSH se normalizează lent, uneori abia după terminarea terapiei. Anemia, azotemia, emboliile dispar de obicei treptat, dar uneori se pot prelungi mai mult. Hemoculturile de control sînt indicate în toate cazurile care nu răspund satisfăcător, precum şi eventual la 1—2 luni după întreruperea tratamentului.

Planul general al terapiei etiologice este cel descris mai jos.

Terapia iniţială este aplicată imediat după diagnosticul clinic şi recoltarea hemoculturilor, fără a aştepta rezultatul lor. În cazul endocarditelor subacute se începe de obicei cu penicilină G asociată cu streptomicină / kanamicină / gentamicină, asociere activă în cele mai multe cazuri, dată fiind incidenţa preponderentă (peste 80%) a streptococilor. În cazul endocarditelor acute se începe cu antibiotice alese în funcţie de etiologia prezumtivă stabilită pe criterii clinice, epidemiologice şi de laborator, ca la septicemii, în general îndreptîndu-ne împotriva stafilococilor şi coliformilor.

Terapia de întreţinere poate fi identică cu cea iniţială în cazul unui răspuns clinic şi de laborator satisfăcător, mai ales în cazul unei corespondenţe juste între bacteria izolată ulterior şi schema terapeutică iniţială, dar şi în cazul endocarditelor cu hemoculturi negative. Ea va fi însă modificată în cazul necorespondenţei sale cu antibiograma bacteriilor semnificative izolate ulterior din hemocultură, atunci

cînd NEB seric este nesatisfăcător, în cazurile cu hemoculturi negative în care nu se obține o ameliorare clinică netă în 5—7 (10) zile de tratament intens, precum și în cazul apariției unor efecte adverse ale antibioticelor utilizate.

În toate cazurile de asocieri de antibiotice, acestea vor fi administrate separat, amestecul lor în aceeași seringă sau flacon putîndu-le inactiva.

Antibioticoterapia este în esență similară în endocarditele subacute și acute, cu deosebirea principală că în ultimele trebuie luate măsuri suplimentare riguroase de asanare, medicală și eventual chirurgicală, a focarului infecțios primar și a metastazelor septice. Tabelul 15. VIII. conține unele date de orientare generală a terapiei antibacteriene, utile pentru alegerea antibioticelor la care trebuie determinate CMI și CMB, precum și pentru selectarea lor generală terapeutică în cazul unor indicații date de identificarea bacteriologică provizorie sau definitivă, în lipsa posibilităților de studiere amănunțită a antibioticelor izolate și asociate. În tabelul 15. IX. sînt expuse unele scheme terapeutice orientative în funcție de CMI a bacteriei respective la penicilina G, principalul criteriu pentru cele mai multe endocardite.

La bolnavii alergizați la peniciline se poate încerca cu prudență, eventual sub protecție de 100—200 mg hemisuccinat de hidrocortizon, o desensibilizare rapidă: injectare intradermică la 1—2 ore de cantități crescînde de cîte 10 ori (0,01—0,1... 10—100—1 000 U.I.) de penicilină G și apoi — în cazul absenței reacțiilor locale și generale — injectarea intravenoasă în perfuzie, la 20—30 min. interval, de 1—10... 1 000—100 000—1 000 000 U.I. Cu rezultate inferioare, penicilinele pot fi înlocuite în endocarditele cu streptococi cu cefalotină (există uneori sensibilizare încrucișată cu penicilinele!), eritromicină, cotrimoxazol, iar în cele cu stafilococi cu lincomicină/clindamicină, toate în diferite asociații.

În afara tratamentelor etiologice este necesară uneori asocierea și a *altor terapii*. Dieta este completă, desodată în insuficiența cardiacă unde se vor adăuga cardiotonice și diuretice. Anemia importantă (sub 8 g hemoglobină/100 ml) va fi corectată cu transfuzii de masă eritrocitară. Feroterapia este inactivă în cursul infecției și are efect proinfecțios. Tromboflebitele vor fi prevenite prin îngrijirea atentă a cateterelor permanente care vor fi imediat suprimate în cazul oricărei inflamații locale sau a febrei inexplicabile, făcîndu-se frotiuri bacteriologice și culturi din extremitatea lor proximală. Flebitele superficiale vor fi tratate local (comprese reci, aplicații de *Lasonil*). Anticoagulantele vor fi folosite doar în indicații majore (proteze valvulare, cardiopatii spontan emboligene, tromboflebite profunde), deoarece ele cresc riscul de embolii în cardiopatiile neembolizante și de hemoragii, mai ales cerebrale.

Insuficiența renală, uneori asociată, va fi tratată prin ajustarea corespunzătoare a antibioticelor, dietă, echilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, diuretice, anabolizante etc.

Corticoterapia este contraindicată, cu excepția existenței unor fenomene clinice imunologice importante (febră persistentă, pericardită aseptică, artralgii, glomerulonefrită difuză progresivă, determinări pulmonare etc.), însoțite de teste de laborator (scăderea complementului seric, prezența de autoanticorpi tisulari, factor reuma-

Tabelul 15.VIII.

Clasificarea generală terapeutică a principalilor agenți etiologici ai endocarditelor infecțioase

Caractere decisive de sensibilitate la antibiotice	Caractere		Agenți infecțioși	Incidență		Evoluție	Terapie de elecție/alternativă	Riscuri ale terapiei	Rezultate
	morfotinctoriale	de cultivare		actuală	tendință				
Constant sensibili la penicilină G	Coci gram-pozitivi	aerobi	Streptococci betahemolitici grupa A	±	→	acută, subacută	P/A	+	Foarte bune
		aerobi	Pneumococi	±	→	acută, subacută	P/A	+	Foarte bune
		anaerobi	Peptostreptococi	±	→	acută, subacută	P/A	+	?
	Bacili gram-pozitivi	aerobi sau anaerobi	Corinebacterii (unele)	±	↗	subacută	P/A	+	Bune
	Bacili gram-negativi	anaerobi	Fusobacterii	±	→	acută, subacută	P/A	+	?
Sensibili sau moderat sensibili la penicilină G	Coci gram-pozitivi	aerobi	Stafilococi penicilinazonegativi	±	↘	subacută, acută	P/A	+	Bune
	Coci gram-negativi	aerobi	Gonococi	±	↘	acută, subacută	P/A	+	Bune
Moderat sensibili la penicilină G. Sensibilitatea este crescută prin asociere cu streptomicină, kanamicină sau gentamicină	Coci gram-pozitivi	aerobi	Streptococi alfahemolitici *(viridans)*	+++	→	subacută	A/P+ +S/K/G	++	Bune-mediocre
			Unii streptococi grupa D *(S. bovis)*	+++	→	subacută	A/P+ +S/K/G	++	Bune-mediocre
Rezistenți la penicilină G, dar sensibili la asocierea acesteia (sau mai bine a ampicilinei) cu streptomicină, kanamicină sau gentamicină	Coci gram-pozitivi	aerobi	Cei mai mulți streptococi grupa D (enterococi / streptococi fecali)	+	→	subacută	A/P+ +G/K/S	+++	Mediocre

Rezistenți la penicilină G, sensibili la oxacilină sau meticilină	Coci gram-pozitivi	aerobi	Stafilococi penicilinazopozitivi	±	→	acută, subacută	O, Cx, M	+	Mediocre
Rezistenți la penicilină G. Variat sensibili la kanamicină, gentamicină, ampicilină, carbenicilină, cotrimoxazol	Bacili gram-negativi	aerobi	Enterobacteriacee (colibacili, protei, klebsiele, *Serratia* etc.).	±	↗	acută, subacută	G/K/A/Co (Ctx)	+++	Mediocre
			Bacili piocianici	±	↗	acută, subacută	To/G+ +Cb+Co	+++	Slabe
Sensibili doar la clindamicină, lincomicină, metronidazol, eritromicină, cloramfenicol, tetraciclină, uneori la cotrimoxazol, rar la penicilină G	Bacili gram-negativi	anaerobi	*Bacteroides fragilis*	±	↗	acută, subacută	Cd/L/C/E/ T/Mz	+	Slabe
Sensibili doar la tetraciclină și cloramfenicol	Rickettsii	inoculare la cobai	*Coxiella burneti*	±	→	subacută, cronică	T/C	+	Foarte slabe (nule, fără excizia valvulelor)
Variat sensibili doar la droguri antifungice	Fungi	medii speciale	*Candida albicans* *Aspergillus*	±	↗	subacută, cronică	AB și/sau F	+++	Foarte slabe (nule, fără excizia valvulelor)

Legendă — Antibiotice (prescurtări):

A = ampicilină, amoxicilină
AB = amfotericină B
C = cloramfenicol
Cx = cloxacilină
Cb = carbenicilină
Cd = clindamicină
Co = colistină
Ctx = cotrimoxazol (*Septrin*)
E = eritromicină
F = 5-fluorocitozină
G = gentamicină
K = kanamicină
L = lincomicină
M = meticilină
Mz = metronidazol
O = oxacilină
P = penicilină G/V
T = tetraciclină
To = tobramicină

Tendință a incidenței:
→ staționară
↗ în creștere
↘ în scădere

Tabelul 15.IX.

Scheme orientative de antibioticoterapie a endocarditelor infecțioase la bolnavi cu funcție renală normală

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (săptămîni)	Observații
			Adulți (U.I.–mg–g)	Copii (U.I.–mg/kilocorp)				
1.	*Streptococcus pyogenes* grupa A *Streptococcus pneumoniae* *Peptostreptococcus* *Neisseria meningitidis* *Neisseria gonorrhoeae* CMI de Penicilină G ⩽ 0,02 U.I./ml	Penicilină G	8(4) mega U.I.	200 000—300 000 U.I.	perfuzii i.v. (în soluții saline/glucozate) de 2 ore	6	3—4(2)	La tratamentele orale controlul NEI și NEB este obligator
					sau de 4 ore	12		
		sau			sau (mai puțin recomandabil) i.m. (eventual alternativ cu i.v.)	6		
		Amoxicilină sau	2 g	50—100 mg	p.o. în 4 prize egal distanțate sau 4 prize cuplate (orele 6, 8, 18, 20)	6 2, respectiv 10		
		Ampicilină sau	3 g	100—200 mg	idem	idem		
		Penicilină V	12(6) mega U.I.	300 000—400 000 U.I.	idem, pe nemîncate	idem		
		Tratamentele p.o. vor fi asociate cu Probenecid	2 g	10 mg	p.o.	6		
2.	*Streptococcus viridans* *Streptococcus* sp. nehemolitici CMI de Penicilină G 0,01—0,1 U.I./ml (sensibili)	Ca la	Nr. *1.*,	la nevoie în	doze mai	mari	4	Idem

3.	*Streptococcus viridans* *Streptococcus* sp. nehemolitici *Streptococcus faecalis* (grupa D, enterococ) Unele tulpini rare de: *Peptostreptococcus* *Neisseria gonorrhoeae* CMI de Penicilină G> 0,1—1 U.I./ml (rezistenți) Hemoculturi negative (scheme minimale)	Penicilină G	12—20 (40) mega U.I.	300 000—600 000 U.I.	Ca la Nr.	*1.*	5—6	Idem Studierea sinergiei eventuale dintre peniciline și oligozaharide / aminoglicozide este foarte utilă. Se evită concentrațiile serice excesive (efectul Eagle). Monitorizarea funcției renale.
		Ampicilină sau	6—8—12 g	200—400 mg	perfuzie i.v. (proaspăt preparată în soluții saline neutre), i.m., p.o. ca la Nr. *1.*	6 (12)		
		Amoxicilină asociate cu	3 g	150—250 mg	p.o. ca la Nr. *1.*	6 (12)		
		Streptomicină sau	2 g (14—21 zile), apoi 1 g	20—40 mg	i.m.	8(12)		
		Kanamicină	30 mg (5—7 zile) apoi 15 mg/kg	15 mg	i.m., i.v. în perfuzii în soluție salină/glucozată	8—12		
4.	*Streptococcus faecalis* (cele mai multe tulpini) CMI de Penicilină G 1—6 U.I./ml Hemoculturi negative (scheme preferabile)	Ca În locul streptomicinei/kanamicinei, mai bine	la Nr. *3.*,	la nevoie în	doze mai	mari	5—6	Idem Efectul sinergic al penicilinelor cu oligozaharidele/aminoglicozidele va fi testat *in vitro* și *in vivo* chiar atunci cînd tulpina este rezistentă la antibioticele testate izolat
		Gentamicină	5mg/kilocorp	3—5 mg	i.m., i.v. lent	12		
5.	*Staphylococcus aureus, epidermidis* CMI de Penicilină G<0,1 U.I./ml (sensibili)	Penicilină G asociată cu	12—16—20 mega U.I.	400 000—500 000 U.I.	Ca la Nr.	*1.*		Controlul NEI și NEB este extrem de util.
		Probenecid	Ca	la	Nr.	*1.*		

(continuare) *Tabelul 15.IX.*

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (săptămâni)	Observații
			Adulți (U.I.–mg–g)	Copii (U.I.–mg/kilocorp)				
6.	*Staphylococcus aureus, epidermidis* CMI de Penicilină G> 0,1 U.I./ml (rezistenți) CMI de Oxacilină ⩽0,25 μg/ml	Oxacilină sau	6—10 (12) g	100—200 (300) mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari	Ca la Nr.	*1.*	5—6	Idem Asanarea medico-chirurgicală a focarului primar și a metastazelor septice
		Cloxacilină sau	6—10 (12) g	100—200 (300) mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari	Ca la Nr.	*1.*		
		Meticilină asociate cu	8—12 g	150—250 mg, 75—150 mg la nou-născuți, sugari	perfuzii i.v. ca la Nr. *1.* (proaspăt preparate în soluție clorurosodică izotonică), i.m.			
		Probenecid și eventual cu	Ca	la	Nr.	*1.*		
		Gentamicină sau numai	Ca	la	Nr.	*4.*		
		Cefalotină	6—12 (24) g	30—120 mg, 15—25 mg la nou-născuți, sugari	perfuzii i.v., în soluții saline/glucozate, i.m. ca la nr. *1.*			

7.	*Staphylococcus aureus, epidermidis* CMI de Oxacilină > 0,25 μg/ml (rare tulpini rezistente la β lactamine)	Lincomicină	4—6 (12!) g	10—20 mg i.v., i.m., 30—60 mg p.o.	perfuzie i.v. în soluții saline/glucozate, i.m., p.o. în 4 prize egal distanțate	6—8—12 6	5—6	Idem
		sau			sau cuplate (orele 6, 8, 18, 20)	2, respectiv 10		
		Clindamicină sau	1,5—3 g	8—25 mg	idem	idem		
		Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.		
		Pristinamicină sau	3—4 g	50—100 mg	p.o.	6—8		
		Cotrimoxazol sau	2 (4, cîteva zile) g	20—50 mg	p.o. (perfuzie i.v.)	12		
		Acid fusidic sau	4—6 g la început, apoi 3 g	20—60 mg	p.o.	8—12		Poate apărea rezistență în cursul terapiei
		Vancomicină	2 (3—4, cîteva zile) g	40 mg	perfuzie i.v. în soluții saline/glucozate	12		
8.	Enterobacteriacee: *E. coli* *Klebsiella-Enterobacter* *Salmonella* sp. *Serratia marcescens*	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	5—6	Antibiogramă foarte variabilă. Determinarea CMI și CMB și controlul NEI și NEB sînt indispensabile Asanarea focarului primar și a metastazelor și ameliorarea reactivității antiinfecțioase. În cazurile necontrolabile este necesară excizia valvulelor/protezei infectate.
		Kanamicină uneori sau/și	Ca	la	Nr.	3.		
		Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	3.		
		Cefalotină sau	Ca	la	Nr.	6.		
		Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		

(continuare) *Tabelul 15.IX.*

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (săptămîni)	Observații
			Adulți (U.I.–mg-g)	Copii (U.I.–mg/kilocorp)				
9.	*Pseudomonas aeruginosa*	Gentamicină mai bine uneori sau	Ca	la	Nr.	4.	5—6	Idem Prognostic foarte nefavorabil Monitorizarea funcției renale
		Tobramicină preferabil asociate cu	5 mg/kilocorp	3—5 mg	i.v. lent, i.m.	12		
		Carbenicilină uneori și cu	25—30 g	200—300 (500—800!) mg	perfuzie i.v. (proaspăt preparată în soluții izotone neutre)	3—4		
		Colistină	6 000 000—9 000 000 U.I.	500 000—1 000 000 U.I., 250 000—500 000 U.I. la nou-născuți, sugari	perfuzie i.v., în glucoză 5%, i.m.	6—8 (12)		
10.	*Proteus mirabilis* (indol-negativ)	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	6	Idem Prognostic nefavorabil
		Kanamicină eventual asociate cu	Ca	la	Nr.	3.		
		Carbenicilină sau	Ca	la	Nr.	9.		
		Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		
		Uneori numai Penicilină G sau	40—60 mega U.I.	600 000—1 200 000 U.I.	Ca la Nr.	1.		
		Ampicilină	10—12 g	300—600 mg	Ca la Nr.	1.		

11.	*Proteus vulgaris, rettgeri, morganii* (indol pozitivi)	Gentamicină asociată cu	Ca	la	Nr.	*4.*	6	Idem Prognostic foarte nefavorabil
		Carbenicilină eventual și cu	Ca	la	Nr.	*9.*		
		Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	*7.*		
12.	*Corynebacterium* sp. (difteroizi aerobi, anaerobi) *Lactobacillus* sp.	Variabile, conform antibiogramei					6	Antibiograma foarte variabilă Prognostic nefavorabil Eritromicina și cloramfenicolul vor fi administrate parenteral doar în caz de intoleranță digestivă
		Lincomicină sau	Ca	la	Nr.	*7.*		
		Clindamicină sau	Ca	la	Nr.	*7.*		
		Penicilină G sau	Ca	la	Nr.	*5.*		
		Eritromicină propionil sau	3—4	30—40 mg	p.o. în 4 prize egal distribuite, sau cuplate (orele, 6, 8, 18, 20)	6 sau 2, respectiv 10		
		Cloramfenicol	2—3 (6!) g	50(100) mg, 25 mg la nou-născuți	p.o. idem	idem		
13.	*Bacteroides fragilis* și alți anaerobi	Lincomicină sau	Ca	la	Nr.	*7.*	5—6	Multe tulpini de *Bacteroides melaninogenicus* sînt sensibile la penicilină G
		Clindamicină sau	Ca	la	Nr.	*7.*		
		Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.	*12.*		
		Eritromicină propionil și/sau (poate)	Ca	la	Nr.	*12.*		
		Metronidazol	2—4 (6) g	30—50 mg	p.o. idem	idem		

(continuare) *Tabelul 15.IX.*

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (săptămîni)	Observaţii
			Adulţi (U.I.–mg-g)	Copii (U.I.–mg/kilocorp)				
14.	*Coxiella burneti*	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.	*12.*	luni	Excizia valvulelor infectate este de obicei indispensabilă
		Tetraciclină eventual asociată cu	2—3 g	20—50 mg	p.o. idem	idem		
		Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		
15.	Fungi: *Candida albicans* *Aspergillus* sp.	Amfotericină B şi/sau	0,25 mg/kilocorp crescînd apoi foarte lent pînă la 1 (1,5) mg/kilocorp		perfuzie i.v. în glucoză 5%. Adaosul de 25—50 mg hemisuccinat de hidrocortizon ameliorează toleranţa	24, apoi 48—72	luni	Idem Amfotericina B este foarte greu tolerată şi toxică Monitorizarea funcţiei renale şi a hemogramei
		5-fluorocitozină sau (poate)	50—100 (200) mg/kilocorp	100 (200) mg	p.o.	6		
		Clotrimazol	60—120 mg/kilocorp (progresiv)	100—200 mg (progresiv)	p.o.	8		

toid, crioglobuline). În aceste cazuri se va amîna începutul corticoterapiei, pe cît posibil, pînă după terminarea antibioticoterapiei şi se va prefera administrarea intermitentă de prednison (0,5—1 mg/kilocorp/24 ore în doză unică la ora 9, o dată la 2 zile), schemă care reduce foarte mult efectele proinfecţioase şi alte efecte adverse.

Vitaminoterapia perorală este indicată — în doze mici de substituţie — doar la bolnavii hipoalimentaţi, iar cea parenterală este inutilă şi dezavantajoasă, compromiţînd venele şi masele musculare.

Terapia chirurgicală este uneori indispensabilă, deşi implică riscuri apreciabile.

O primă indicaţie este îndepărtarea focarului endocardic (îndepărtarea „peticelor" de corectare a unui defect septal, a electrozilor intracardiaci sau a protezelor infectate, urmate de reînlocuirea lor ulterioară) sau endarterial, mai ales în endocarditele rickettsiene, fungice, dar uneori şi în cele stafilococice sau cu bacili gramnegativi survenite precoce postoperator.

O altă aplicare este corectarea tulburărilor hemodinamice grave, produse prin perforaţii, rupturi, mutilări de valvule. Aceste tulburări pot evolua acut (sindromul de regurgitare aortică acută în care se poate perfora secundar şi valvula mitrală, anevrismul sinusului Valsalva sau al ţesuturilor de la joncţiunea atrioventriculară), sau subacut, apărînd tardiv (insuficienţa cardiacă progresivă, ireductibilă, prin cicatrice valvulare sau dezinserţie de proteze).

Intervenţii chirurgicale cardiovasculare mai sînt indicate în apariţia unor tromboembolii arteriale pe trunchiuri mari sau coexistenţa unor fistule arteriovenoase, anevrisme de aortă, malformaţii cardioaortice sau în blocul cardiac complet din insuficienţa aortică (implantare de *pacemaker*, urmată de protezare valvulară ulterioară).

Uneori sînt necesare intervenţii de chirurgie extracardiacă: anevrisme micotice cerebrale, abcese splenice etc.

Toate aceste intervenţii chirurgicale trebuie făcute urgent în complicaţiile acute, indiferent de stadiul terapiei antibacteriene care va fi continuată corespunzător, neuitînd a face prelevări pentru examene microbiologice în cursul actului operator. Intervenţiile mai tardive, pe cord „sterilizat", sînt mai puţin riscante, dar amînarea nu este întotdeauna posibilă.

Profilaxia medicală şi chirurgicală a endocarditelor infecţioase se bazează încă pe date empirice.

Riscul de infecţie endocardică pare extrem de mic în cursul bacteriemiilor spontane şi chiar în acelea produse de diferite explorări instrumentale şi de tratamente chirurgicale.

Antibioticoprofilaxia este indicată la bolnavii cu valvulopatii expuşi la riscuri speciale de bacteriemie în cursul extracţiilor dentare, a manevrelor genitourinare şi al intervenţiilor chirurgicale cardiovasculare sau pe colon.

Alegerea antibioticelor se face în funcţie de etiologia prezumtivă pe criterii statistice. Astfel, în extracţiile dentare se aplică penicilină G/ampicilină asociate cu streptomicină, asociere activă pe streptococi, în cursul manoperelor genitourinare şi pe colon se preferă antibioticele active pe bacilii gramnegativi enterali (aminoglicozide/cotrimoxazol/cefalosporine), iar în cursul explorărilor instrumentale şi intervenţiilor cardiovasculare antibiotice active pe stafilococi şi bacili gramnegativi (peniciline rezistente la penicilinază asociate cu gentamicină).

Schema de administrare trebuie să realizeze condițiile: dozele folosite să fie bactericide, să se înceapă imediat înainte de expunerea la infecție și să se continue doar 2—3 zile (excepție fac unii autori care recomandă o profilaxie de 3—4 săptămîni în intervențiile pe cord, mai ales în cele însoțite de implantare de corpi străini și aplicare de *by-pass*). Orientativ, se recomandă pentru adulți dozele zilnice respective: penicilină G 3 000 000 U.I. + streptomicină/kanamicină 1 g; kanamicină 1 g/gentamicină 3—4 mg/kilocorp; oxacilină 4—6 g + gentamicină 4—5 mg/kilocorp; cefalotină 6 g.

Asanarea chirurgicală a focarelor infecțioase inițiale (dentare, amigdaliene, genitourinare etc.) se face cît mai aproape de începutul terapiei endocarditelor (înainte de selecționarea mutantelor rezistente), sau doar după 1—3 luni după terminarea ei, sub antibioticoprofilaxie.

Măsuri profilactice foarte eficace în cazul intervențiilor chirurgicale mai sînt scurtarea ei la minimum, precum și respectarea strictă a precauțiilor de dezinfecție, asepsie, curățenie și a tehnicilor de hemostază, drenaj, traumatizare minimă a țesuturilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bryan C. S., Marney S. R., Alford R. H., Bryant R. E. — Gram-negative bacillary endocarditis. Interpretation of the serum bactericidal test, Amer. J. Med., 1975, *58*, 209.

Căruntu Fl. — Dificultăți în terapeutica endocarditei bacteriene, Viața med. (Buc.), 1972, *19*, 897.

Căruntu Fl. — Antibioticoterapia intermitentă zilnică în unele infecții bacteriene grave, Med. internă (Buc.), 1976, *28*, 261.

Căruntu Fl., Cunescu V. — Endocarditele bacteriene subacute (Actualizarea datelor clinice și terapeutice), în: Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor de inimă (sub red. V. Cunescu, D. Drăghici). Ed. medicală, București, 1976.

Căruntu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Terapia discontinuă cu antibiotice în endocarditele bacteriene subacute. 42 cazuri studiate comparativ, Med. internă, 1978, *30*, 123.

Chase K. M. jr. — Infective endocarditis to day, Med. clin. N. Amer., 1973, *57*, 1 383.

Gray I. R. — The choice of antibiotic for treating infective endocarditis, Quart. J. med., 1975, *49*, 449.

Hayward G. W. — Infective endocarditis: a changing disease (I), Brit. med. J., 1973, *2*, 706.

Kaye D. — Changes in the spectrum, diagnosis, and management of bacterial and fungal endocarditis, Med. clin. N. Amer., 1973, *57*, 941.

Lerner P. I. — Infective endocarditis. A review of selected topics, Med. clin. N. Amer., 1974, *58*, 605.

* * * — Prophylaxis of bacterial endocarditis. Faith, hope and charitable interpretations, Lancet, 1976, *1*, 519.

Stille W., Uffelmann H. — Untersuchung über den paradoxen backteriziden Effekt von Penicillinen auf Enterokokken (Eagle-Effekt), Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 611.

Tan J. S., Terhone C. A., Kaplan S., Hamburger M. — Successful two weak treatment schedule for penicillin-susceptible *Streptococcus viridans* endocarditis, Lancet, 1971, *2*, 1 340.

Voiculescu M. și colab. — Aspecte actuale în etiopatogenia și tratamentul endocarditelor bacteriene. Studiu pe 50 cazuri, Med. internă (Buc.), 1971, *23*, 803.

Weinstein L., Rubin R. H. — Infective endocarditis — 1973, Progr. Cardiovasc. Dis., 1973, *16*, 239.

15.5. FEBRA TIFOIDĂ

Febra tifoidă este o infecție sistemică ciclică, specifică omului, produsă de *Salmonella typhi*. Actualmente, ea este rar întîlnită, dar nu eradicată din cauza dificultăților foarte mari de sterilizare a purtătorilor și excretorilor intestinali (rareori urinari) de

bacterii şi a situaţiilor ocazionale de deficienţă a igienei alimentare şi a aprovizionării cu apă.

Boli asemănătoare, dar cu evoluţie mai uşoară, pot fi produse şi de alte salmonele, mai ales *S. paratyphi A* şi *B*.

Diagnosticul clinic este sugerat de instalarea progresivă a unei boli febrile mai prelungite de 5—7 zile, cu febră „în platou" sau neregulată, dar nescăzînd sub 37°, rareori cu frisoane şi transpiraţii. Starea generală se alterează, bolnavii nu mai pot părăsi patul după cca o săptămînă, apare starea tifică (apatie, confuzie, obnubilare, uneori delir liniştit), cefalee, tuse, epistaxis. Limba este intens saburală sau uneori uscată, abdomenul este uşor sensibil difuz, mai accentuat în fosa iliacă dreaptă, unde se percep zgomote hidroaerice. Apare repede splenomegalie, mai rar şi hepatomegalie, diaree moderată. Rareori se găsesc una sau cîteva ulceraţii superficiale, ovalare, cenuşii pe pilierii anteriori (angina Duguet). Pulsul este bradicardic relativ, discordînd cu febra înaltă. După prima săptămînă, apare deseori o erupţie discretă care trebuie atent căutată, cu elemente puţine, de 2—4 mm diametru, de culoare roz şi care dispar la presiune, uşor reliefate, distribuite pe abdomen şi baza toracelui şi durînd doar 2—3 zile fiecare (petele lenticulare).

Netratată, boala necomplicată evoluează spre vindecare spontană în 3—5 săptămîni, rareori mai repede (mai ales la persoanele vaccinate), sau mult mai lent (2—3 luni), perioadă în care pot apărea *recrudescenţe* (după cîteva zile de afebrilitate) sau *recăderi* (după 1—3 săptămîni de afebrilitate) care pot surveni (uneori mai frecvent) chiar la bolnavii trataţi etiologic, după oprirea antibioticelor.

Diagnosticul diferenţial se poate face cu foarte multe boli febrile infecţioase şi neinfecţioase.

Unele *complicaţii* sînt caracteristice şi pot ajuta (tardiv!, după a 2-a săptămînă) diagnosticul. *Hemoragia intestinală* trebuie suspectată atunci cînd bolnavul devine palid, anxios, transpiră, febra scade, pulsul devine tahicardic, tensiunea arterială scade. Ulterior apar scaune melenice. *Perforaţia intestinală*, foarte rară la cei trataţi, poate lua aspectul clasic al unei peritonite sau — la cei cu stare tifică accentuată — aspectul înşelător de peritonită atipică „astenică": dureri abdominale moderate, difuze, sau în fosa iliacă dreaptă, distensie intestinală, apărare musculară discretă, paloare, hipotensiune arterială, transpiraţii. Diagnosticul este ajutat de dispariţia matităţii hepatice, depistarea radiologică de aer subdiafragmatic, creşterea numărului de leucocite în sînge şi mai ales de examinarea frecvent repetată, dar netraumatizantă, a bolnavului. Intervenţia chirurgicală, făcută uneori fără a cunoaşte etiologia, permite diagnosticul prin găsirea ganglionilor mezenterici măriţi şi a plăcilor Peyer tumefiate sau necrozate.

Alte complicaţii posibile sînt miocardita, flebitele, parotidita supurată, colecistita (mai ales cronică, favorizînd persistenţa îndelungată a excreţiei intestinale de *Salmonella typhi)*, osteomielita (uneori cu evoluţie foarte prelungită), nefrita, pneumonia, nevritele, mielitele etc.

Acheta epidemiologică poate ajuta uneori mult diagnosticul.

Dintre *elementele nespecifice de laborator*, sugestivă este doar leucopenia relativă.

Examenele bacteriologice sînt acelea care precizează etiologia: hemocultu-

rile pe medii uzuale (obligatoriu să fie recoltate în orice boală febrilă mai lungă de 4—5 zile de etiologie nedeterminată), coproculturile repetate, uroculturile, biliculturile, culturile din petele lenticulare. Medulocultura este superioară venoculturii doar în cazurile internate tardiv, cu cîteva zile înainte de defervescență. În recăderi, chiar foarte scurte, hemoculturile sînt aproape constant și rapid pozitive.

Reacția Widal are o valoare diagnostică mai mică. Semnificative sînt titrurile de aglutinine H, și mai ales O, mai mari de 1/200 și care cresc în cursul bolii. Reacția este influențată de vaccinări anterioare (titruri mari anamnestice, nesemnificative) și de tratamentul cu cloramfenicol (titrurile sînt scăzute). Titrurile pot varia în cursul bolii, iar aglutininele H lipsesc dacă bacilii sînt aciliați. Valoarea aglutininelor Vi în depistarea stării de purtător este mult mai mică decît aceea a culturilor din materiile fecale, bilă, urină.

Tratamentul antibacterian scurtează evoluția, scade complicațiile și mortalitatea.

Cloramfenicolul *per os* este încă antibioticul de elecție. Doza obișnuită de 50 mg/kilocorp/24 ore, divizată în 3 prize, va fi atinsă în cazurile severe doar progresiv în 2—3 zile, pentru a evita unele agravări posibile în cadrul unei reacții de tip Herxheimer. După scăderea febrei, doza este redusă la 30 mg/kilocorp/24 ore și continuată 3—5 zile în afebrilitate. Recăderile, mai frecvente la bolnavii tratați cu cloramfenicol, se tratează ca și boala inițială, deoarece bacilii continuă să rămînă sensibili. Hemisuccinatul de cloramfenicol 25—50 mg/kilocorp/24 ore intramuscular/intravenos este indicat doar dacă bolnavul are intoleranță gastrică.

Ampicilina 80 (150) mg/kilocorp/24 ore peroral, intramuscular, intravenos poate înlocui cloramfenicolul, dar rezultatele par mai slabe.

Cotrimoxazolul 30—60 mg/kilocorp/24 ore dă rezultate asemănătoare cu ampicilina.

În ultimii ani s-au înregistrat tulpini de *Salmonella typhi* rezistente sau multirezistente (cu factor de rezistență transmisibil) la antibiotice, așa încît antibiograma pare utilă, mai ales în cazurile în care febra nu începe să scadă după 2—3 zile de tratament.

În cazurile severe, un tratament scurt (2—3 zile) cu prednison 1 mg/kilocorp/24 ore duce rapid la defervescență, dispariția stării tifice și ameliorarea stării generale. Acest tratament nu este indicat în formele medii și ușoare și nici în cele tardiv diagnosticate.

Măsurile igienico-dietetice și micile îngrijiri au o foarte mare importanță. Bolnavul va sta la pat în tot cursul bolii și în primele zile de afebrilitate, după care se va mobiliza progresiv. Dieta va fi lichidă și semisolidă, bogată caloric, lipsită de celuloză și de alimente greu digerabile sau netolerate de bolnav. În convalescență se reia progresiv alimentația normală. Se menține o igienă strictă a tegumentelor și mucoaselor, se fac mici clisme în caz de constipație, se fac aplicații reci în caz de febră excesivă, se dă aminofenazonă/*Algocalmin* în caz de cefalee accentuată.

Hemoragia intestinală trebuie atent urmărită clinic și prin determinarea hemoglobinei și hematocritului, făcîndu-se la nevoie transfuzii sanguine de supleere în cantitate suficientă. Se păstrează repausul strict la pat, se dă o alimentație strict lichidă și se exa-

minează abdomenul cu cea mai mare prudenţă.

Perforaţia intestinală se tratează la început medical. Se opreşte alimentaţia cu totul, se introduce o sondă gastroduodenală de aspiraţie, se continuă administrarea cloramfenicolului parenteral, adăugînd şi gentamicină şi lincomicină/clindamicină, se combate şocul. În caz de eşec, se intervine chirurgical, cu o tehnică minimală (sutură şi drenaj).

Profilaxia. Febra tifoidă face parte din grupa A: internare obligatorie pînă la a 21-a zi de afebrilitate, cu efectuarea a cel puţin 3 coproculturi de control în convalescenţă, declarare, dezinfecţie continuă şi terminală.

Starea de purtător convalescent de *Salmonella typhi* poate fi parţial prevenită prin asocierea, în ultimele 5—7 zile de tratament cu cloramfenicol, de tetraciclină sau prin administrarea ulterioară, pe aceeaşi durată, de penicilină G 15—20 mega U. I. sau ampicilină 4—6 g/24 ore, antibiotice care se concentrează mult, sub formă activă, în bilă. Sterilizarea purtătorilor convalescenţi se produce uneori spontan în cîteva săptămîni/luni. Purtătorii cronici pot fi doar foarte greu, şi nu întotdeauna, sterilizaţi. Se începe cu o colecistografie orală, deoarece în prezenţa litiazei sau a colecistitei cronice, colecistectomia (eventual liza calculilor cu acid chenodesoxicolic) trebuie aproape obligatoriu asociate de la început la antibiotice pentru obţinerea unui randament mai bun. Antibioticele folosite sînt: ampicilină 50—100 mg/kilocorp/24 ore intravenos cîteva zile, apoi *per os*, penicilină G 15—20 mega U.I. intravenos, apoi intramuscular (asociate cu *Probenecid)* sau cotrimoxazol 2 g/24 ore, toate pe timp de 4 săptămîni. Depistarea şi tratarea eventualelor verminoze intestinale ameliorează rezultatele. Purtătorii care nu pot fi sterilizaţi vor fi scoşi din sectoarele cu potenţial epidemiogen mare şi vor fi special instructaţi.

Vaccinarea antitifică, cu vaccinuri monovalente subcutanate (2 injecţii de 0,25 ml la 30 zile, apoi un rapel anual) sau orale dă o protecţie satisfăcătoare în cazul infectărilor mici şi medii. Ea se practică doar selectiv, persoanelor sau colectivităţilor cu risc mare de îmbolnăvire.

Cea mai bună protecţie este însă respectarea măsurilor de igienă alimentară şi starea perfectă a instalaţiilor de aprovizionare cu apă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Brodie J., MacQueen I. A., Livingstone D. — Effect of thrimethoprim-sulphamethoxazole on thyphoid and Salmonella carriers, Brit. med. J., 1970, *3*, 318.

Dammermann R., Freitag V. — Die Behandlung des Typhus abdominalis mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 1 521.

Dragomirescu M. şi colab. — Particularităţi de răspuns la terapia etiologică într-o epidemie de febră tifoidă, Viaţa medicală (Buc.), 1976, *23*, 147.

Jonsson M. — Is chloramphenicol the drug of choice for the treatment of enteric fever? Comparative studies on the effects of chloramphenicol, trimethroprim-sulphamethoxazole and β- lactam antibiotics, Infection, 1974, *2*, 145.

Ouverture G., Marton K. I., Mathies A. W. — Antibiotic resistance among clinical isolates of Sallmonella typhosa in Los Angeles 1972. Epidemiologic and bacteriologic characteristics, New Engl. J. med., 1973, *289*, 463.

* * * — Salmonella typhi resistant to chloramphenicol, Brit. med. J., 1972, *3*, 306.

Scragg J. N., Rubidge C. J. — Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid fever in children, Brit. med. J., 1971, *3*, 738.

15.6. BRUCELOZA

Bruceloza este o infecție sistemică transmisă omului, digestiv și prin tegumente, de la animalele bolnave (lapte nefiert, produse patologice din avort, carne). În Europa boala este transmisă de la bovidee și produsă de *Brucella abortus (bovis)*, cea mai puțin patogenă pentru om și care produce de obicei o infecție subclinică, cronică de la început, sau după o evoluție inițială subacută. În bazinul mediteranean boala este transmisă de la capre și produsă de *Brucella melitensis*, cea mai virulentă pentru om, determinînd o boală inițială acută. În America, boala este transmisă de la vaci și porci, agentul fiind *Brucella suis* care determină o evoluție uneori severă, cu supurații diverse, mai ales osoase.

Boala are patogenie, aspect clinic și terapie variate în funcție de mai mulți factori: virulența tulpinii, modul transmiterii, masivitatea și repetarea infecției, localizarea leziunilor granulomatoase, necrotice, cazeoase, eventualele diseminări ulterioare din aceste focare, endotoxemie, reactivitatea imunologică (rezistență și/sau hipersensibilizare) a gazdei. Se disting următoarele forme clinice principale: subclinice (serologică) și cronice (cele mai frecvent întîlnite în țara noastră), acute-subacute (bacteriemice, septicemice, uneori cu determinare endocardică — foarte rare la noi), localizate (excepționale în Europa).

Diagnosticul prezumtiv de boală beneficiază mult de criteriile epidemiologice: contacte (de obicei profesionale la zootehnicieni, veterinari) cu animale bolnave.

Simptomatologia este foarte variată. Cele mai frecvente simptome în bruceloza din țara noastră sînt: febră mică prelungită (săptămîni și luni), favorizată de activitatea fizică, astenie, artralgii sau artrite mai ales vertebrale și în centura pelviană și scapulară, transpirații, cefalee, inapetență, constipație. Destul de frecvent sînt prezente manifestări psihice moderate: insomnie, anxietate, tulburări de memorie, modificări de comportament (confuzie cu psihonevrozele).

Semnele cele mai frecvente sînt adenopatiile (mai ales cervicale), splenomegalia și hepatomegalia, rareori erupții variate, tranzitorii.

Complicațiile posibile sînt foarte variate, dar rar întîlnite: endocardită infecțioasă, artrită, penumonii, hepatită, osteoartrite supurate, encefalită, mielită, meningită, nevrite, avort, trombocitopenii, anemii, complicații oculare.

Formele acute sau subacute febrile se remit de obicei spontan în 3—12 luni, puține doar trecînd spre forma cronică.

Examenele nespecifice de laborator nu sînt utile în diagnosticul etiologic.

Evidențierea brucelelor prin frotiuri (membrane fetale, uter, L.C.R., lichid articular) sau amprente de țesuturi este posibilă rareori prin colorația Ziehl-Neelsen, Koster sau prin imunofluorescență. Bacilii sînt situați de obicei intracelular.

Hemocultura se pozitivează mai frecvent doar în perioadele acute, rar în cele subacute și excepțional în cele cronice sau subclinice. Hemoculturile se fac pe medii uzuale, preferabil ușor acidifiate cu rășini schimbătoare de ioni (pH 6—6,2) pentru neutralizarea factorilor sanguini inhibați ai multiplicării, în atmosferă de bioxid de carbon 10% și sînt incubate la 35°C. Ele vor fi urmărite 3—4 săptămîni, deoarece multiplicarea brucelelor este lentă. Meduloculturile dau uneori re-

zultate superioare. Izolarea brucelelor din L.C.R., lichid articular sau pleural, focare supurative, bilă, urină, fecale, ganglioni limfatici este excepţională. Inoculările de produse patologice la cobai sau pe ouă embrionate pot permite izolarea brucelelor.

Reacţiile serologice sînt folosite curent în precizarea etiologiei, dar există dificultăţi importante în diferenţierea unei infecţii active, evolutive, de una latentă care nu necesită terapie de obicei. Alte dificultăţi provin din existenţa concomitentă uneori şi a anticorpilor incompleţi (blocatori) care pot determina fenomenul de prozonă caracterizat prin falsa negativitate a reacţiilor la diluţiile mici (pînă la 1/100) de ser. Apoi, există posibilitatea de reacţii încrucişate cu antigene prezente în alte bacterii ca *Pasteurella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* şi *Vibrio cholerae*. Reacţii pozitive se mai pot întîlni în tuberculoză, sifilis, salmoneloze, pestă, tifos exantematic, malarie. Precizarea prin serologie a tipului de brucelă etiologic, este posibilă — dificil — doar prin saturare fracţionată a serului în laboratoare speciale.

Aglutinarea în tuburi (reacţia Wright) pune în evidenţă globuline 7S (IgG) şi 12S-19S (IgM). Ea se pozitivează după 10—15 zile de la infecţie. Titrurile semnificative pentru infecţie sînt titrurile egale sau mai mari de 1/80. Titruri mai mici pot exista la sănătoşi aflaţi în contact cu animalele bolnave, şi în infecţiile subclinice sau cronice, persistînd luni şi ani şi crescînd uneori cu ocazia intradermoreacţiilor cu brucelină, a vaccinării antibruceloase sau anamnestic, în boli febrile diverse. Pentru o infecţie în evoluţie pledează virajul reacţiei iniţial negative, titrurile egale sau mai mari de 1/200, creşterea titrului de cel puţin 4 ori în dinamică (repetarea reacţiei după 2 săptămîni), dar mai ales prin evidenţierea IgG specifice care sînt caracteristice formelor evolutive de boală. Depistarea IgG se face inactivînd IgM în serurile pozitive prin repetarea reacţiei cu adaos de 2-mercaptoetanol, încălzirea prealabilă a serului 15 minute la 60°C (titrurile semnificative rămîn egale sau peste 1/80). IgG şi IgM se pot doza şi separat, în dinamică. Serurile cu reacţia Wright negativă vor fi cercetate şi pentru prezenţa anticorpilor blocatori, prin reefectuarea diluţiilor de ser în clorură de sodiu 5% sau practicarea testului Coombs cu suspensie de brucele, titrurile semnificative fiind aceleaşi.

Aglutinarea pe lamă (reacţia Huddleson) are avantajul simplităţii, rapidităţii şi eliminării efectului mascant al anticorpilor blocatori. Reacţiile pozitive corespund unui titru aproximativ de 1/200 şi sînt deci semnificative.

Reacţia de fixare a complementului dă indicaţii paralele cu aglutinarea în bruceloza acută. În brucelozele cronice cu aglutinare negativă, R.F.C. poate fi pozitivă. Titrurile semnificative sînt mai mari de 1/8 şi corespund de obicei prezenţei de IgG, indicînd deci evolutivitatea bolii.

Indicele opsonocitofagic, şi în mai mică măsură dubla difuziune în gel şi reacţia de hemaglutinare, se pozitivează tardiv, în formele cronice, fiind o expresie mai mult a imunităţii şi nu a evolutivităţii actuale a infecţiei. Valoarea lor în diagnostic este mică.

Intradermoreacţia cu brucelină (testul Burnet) este de tip întîrziat (se citeşte după 24 şi 48 de ore), exprimă hipersensibilizarea la antigene de brucele vii sau ucise, se pozitivează după 2 săptămîni de la contact şi persistă foarte îndelungat. Testul repetat nega-

tiv exclude de obicei boala, dar cel pozitiv poate fi găsit la persoanele sănătoase care au avut contacte cu antigenele bruceloase (trebuie cunoscută incidenţa pozitivităţii în colectivitatea din care provine bolnavul), precum şi în bruceloza cronică inactivă. El este inutil în regiunile endemice, iar în cazurile sporadice, va fi practicat doar la bolnavii cu serologie negativă, deoarece poate determina o creştere a aglutininelor IgG în brucelozele cronice inactive.

Biopsia hepatică sau ganglionară permite depistarea leziunilor granulomatoase nespecifice, cu celule gigante Langhans, ca în tuberculoză şi sarcoidoză, precum şi efectuarea de culturi din fragmentele de ţesut.

În general, diagnosticul de bruceloză este dificil, bazat pe criterii complexe epidemiologice, clinice şi de laborator care necesită multă prudenţă în interpretare. El urmăreşte de obicei precizarea următoarelor situaţii cu replici terapeutice diferite: contactul populaţiei sănătoase cu antigenele bruceloase, brucelozele clinic evolutive şi cele neevolutive, precum şi hipersensibilizările fără infecţie cronică.

Răspîndirea infecţiei sau a contactului cu antigenele bruceloase într-o populaţie sănătoasă se studiază prin efectuarea testului Huddleson şi — la cei negativi — prin intradermoreacţia cu brucelină. Infecţiile recente (pînă la 3 luni), asimptomatice, au de obicei titruri moderate de aglutinine IgG (cca 1/100), staţionare în dinamică, precum şi IgM în titruri mici, prelungit pe multe luni şi IDR pozitivă. Aceste cazuri nu necesită o terapie etiologică, ci — eventual — doar scoaterea din mediul infecţios.

Brucelozele clinice evolutive — acute, subacute sau acutizate — se caracterizează prin izolarea brucelelor în unele cazuri şi titruri mari şi crescînde de aglutinine IgG şi IgM. Este necesară aplicarea terapiei etiologice.

Brucelozele cronice de la început sînt cele mai dificil de diagnosticat din punctul de vedere al evolutivităţii, mai ales pentru că manifestările clinice sînt de obicei puţine, variate şi atipice, putînd fi produse şi de alte boli infecţioase şi neinfecţioase. Bruceloza cronică subclinică, latentă, are de obicei titruri mici şi staţionare de aglutinine IgG şi IgM şi R.F.C. Ele necesită doar o terapie tonică generală şi eventual scoaterea din mediul infecţios.

Bruceloza cronică în activitate clinică are titruri mai mari de aglutinine IgG, de obicei staţionare, R.F.C. pozitivă, uneori reacţia Coombs pozitivă. Negativitatea reacţiilor serologice exclude bruceloza cronică, dar pozitivitatea lor nu este suficientă pentru a-i preciza evolutivitatea actuală care face indicată terapia etiologică. Antibioticoterapia de probă poate servi de test diagnostic pozitiv dacă ameliorează boala (uneori doar parţial şi lent) şi duce la scăderea titrului reacţiilor serologice.

Hipersensibilizarea la antigenele bruceloase poate apărea relativ frecvent, în afara infecţiei cronice, la persoanele care vin repetat în contact profesional cu antigenele bruceloase. Ea trebuie diferenţiată de bruceloza cronică. Hipersensibilizarea poate fi locală (erupţii pe braţe) sau generală (febrilă), prezintă titruri mari de anticorpi şi IDR pozitivă şi nu necesită terapie etiologică, ci doar schimbarea profesiunii şi — eventual — desensibilizare. Situaţia se complică însă prin faptul că această hipersensibilizare poate apărea şi în brucelozele cronice în activitate, cazuri în care doar pro-

ba terapeutică etiologică poate face diferenţierea de o hipersensibilizare în afara infecţiei cronice.

Terapia brucelozei trebuie nuanţată după forma clinică de boală.

Bruceloza acută şi subacută răspunde la antibiotice — în monoterapie sau asociaţii — care trebuie administrate prelungit (3—6 săptămîni), uneori repetat cu ocazia recăderilor eventuale. Există numeroase scheme. De obicei se administrează tetraciclină (2—3 g/24 ore) sau doxiciclină (*Vibramycin*, 100 mg/24 ore), asociate eventual cu streptomicină (2 g primele 2 săptămîni, apoi 1 g/24 ore), sau cu cotrimoxazol (2 g/24 ore). Cotrimoxazolul dă rezultate bune şi în monoterapie, în endocardite şi osteoartrite, fiind însă necesare doze de 3—4g/24 ore. Rifampicina (600—900 mg/24 ore) asociată cu cotrimoxazol şi cu prednison (0,25—0,5 mg/kilocorp/24 ore, primele săptămîni) a dat rezultate bune în formele acute severe, ameliorînd rapid starea generală. S-au mai folosit — în puţine cazuri — eritromicina, novobiocina, acidul nalidixic (peroral, intravenos).

Bruceloza cronică evolutivă este mult mai puţin influenţabilă de antibiotice, chiar aplicate în curele recomandate de 2—3 luni şi repetate eventual de mai multe ori, din cauza situării intracelulare a brucelelor. Se folosesc asociaţii duble din antibioticele: streptomicină (sau gentamicină 2—3 săptămîni), cotrimoxazol (3—4 g pînă la scăderea febrei, apoi 2 g/24 ore pînă la 2—3 luni în total), rifampicină. Prednisonul în aceleaşi doze (cîteva săptămîni) şi — în mai mică măsură şi mai incomod — desensibilizarea cu doze progresive intradermice de vaccin (cîteva luni) pot ameliora manifestările de hipersensibilizare.

În formele localizate supurate poate fi indicată uneori terapia chirurgicală.

Bolnavii febrili vor fi puşi în repaus, dieta va fi completă, algiile, cefaleea se combat cu acid acetilsalicilic, insomnia şi anxietatea cu tranchilizante. Psihoterapia are rol important mai ales în brucelozele cronice inactive.

Profilaxia. Bruceloza face parte din grupa A, cu declarare obligatorie. Boala nu se transmite interuman. Principalele măsuri sînt: depistarea şi izolarea sau sacrificarea animalelor bolnave, fierberea sau pasteurizarea laptelui, folosirea de mănuşi de cauciuc cu manşetă foarte lungă de către veterinarii care efectuează desprinderea manuală a placentei în avortul bovideelor. Imunizarea cu vaccinuri atenuate (*Brucella abortus* S19) sau inactivate este aplicată mai mult la animale, la om existînd uneori reacţii severe imediate şi hipersensibilizări ulterioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bradstreet C. M. P. — Intradermal test and serological tests in suspected brucella infection in man, Lancet, 1970, *2*, 653.

* * * — Chronic brucellosis, Brit. med. J., 1974, *1*, 299.

Henderson R. J., Hill D. M. — Subclinical brucella infection in man, Brit. med. J., 1972, *3*, 154.

Kerr W. R., Cochlan J. D., Payne D. J. H., Robertson L. — The laboratory diagnosis of chronic brucellosis, Lancet, 1966, *2*, 1 181.

Knapp N. — Agglutinationstiter bei Bruzellosen, Med. Klin., 1971, *66*, 1 100.

Kontoyannis P. A., Papapoulos S. E., Mortoglou A. A. — Co-trimoxazole in chronic brucellosis: a two-years follow-up study, Brit. med. J., 1975, *2*, 480.

Sprink W. W. — Host-parasit relationship in brucellosis, Lancet, 1964, *2*, 161.

Williams E. — Brucellosis and the british farmer, Lancet, 1970, *1*, 604.

15.7. TUBERCULOZA HEMATOGENĂ

În tuberculoza primară se produc relativ frecvent diseminări hematogene ale unor mici cantități de bacili care deseori sînt lichidați de către organismul-gazdă, iar alteori produc noi determinări infecțioase, de obicei unice sau foarte puține, în organe situate la distanță (meninge, articulații, rinichi, orhiepididim etc.), unde evoluează ulterior ca focare independente.

Rareori, diseminarea tuberculoasă este masivă, prin golirea unui focar cazeos primar sau postprimar (uneori cronic, latent) într-o venă. Bacteriemia masivă, unică sau repetată intermitent, depășește capacitatea de apărare a organismului-gazdă și determină apariția de nenumărate microfocare diseminate la distanță, atît în organele țintă obișnuite cu P_{O_2} ridicat, favorabile multiplicării sale (plămîn, rinichi, epifize osoase), cît și în altele care oferă condiții mai puțin prielnice (ficat, splină, măduvă osoasă etc.). În aceste condiții, tuberculoza ia aspectul unei infecții sistemice foarte severe în care manifestările clinice de organ sînt puțin pronunțate (cu excepția situației în care se găsesc și metastaze meningeene) în ansamblul manifestărilor generale.

Diagnosticul clinic este greu de stabilit, doar suspiciunea pusă în boli febrile obscure putînd determina efectuarea investigațiilor paraclinice și de laborator care duc la diagnosticul de boală și de etiologie. Există mai multe forme anatomoclinice.

Tuberculoza diseminată acută (miliaria tuberculoasă), forma cea mai obișnuită, este sugerată de instalarea progresivă, relativ rapidă, a unei boli febrile severe nediferențiate, cu transpirații, astenie, pierdere ponderală, unele tulburări digestive, splenomegalie, hepatomegalie moderată, cu o etiologie neprecizabilă în 1 — 2 săptămîni prin mijloacele obișnuite. Treptat se instalează o dispnee progresivă, tuse uscată puțin pronunțată. Uneori diagnosticul este ușurat de apariția relativ precoce a meningitei sau — mai puțin caracteristic — a altor determinări tuberculoase clinic evidente.

Boala poate fi confundată cu septicemiile, endocarditele bacteriene, febra tifoidă, neoplasmele febrile, limfoamele maligne etc.

Radioscopia și mai ales radiografia pulmonară repetată, la intervale nu mai mari de 5—6 zile în aceste cazuri, permit depistarea aspectului sugestiv de miliarie (granulie) pulmonară. Examenul oftalmoscopic poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici. Etiologia trebuie însă precizată obligatoriu și bacteriologic, deoarece numeroase alte boli infecțioase (micoze sistemice, unele infecții respiratorii virale, rickettsiene, bacteriene) și mai ales neinfecțioase (boli de țesut conjunctiv, carcinomatoză pulmonară, hemopatii maligne, sarcoidoză, alveolite alergice extrinsece sau fibrozante etc.) pot avea același aspect radiologic.

Tuberculoza hematogenă subacută sau cronică apare mai ales la bătrîni și la persoane imunodeprimate prin diferite boli de fond sau terapeutic (corticosteroizi, droguri citostatice). Frecvența ei este în creștere, mai mare decît se crede, și deseori diagnosticul este pus doar la necropsia atentă, deoarece aspectul clinic și radiologic este necaracteristic, frecvent mascat de boala severă de fond în a cărei perioadă terminală evoluează. Leziunile miliare gigantofoliculare carac-

teristice din tuberculoza hematogenă acută sînt deseori înlocuite aici de leziuni histologice necaracteristice, necrotice, însoţite sau nu de o reacţie celulară inflamatorie minimă, fără aspect granulomatos, dar deseori cu foarte mulţi bacili în ele. Aceste din urmă forme se numesc *tuberculoze hematogene areactive sau anergice* (în sensul histologic şi al hiporeactivităţii de fond a organismului), sau *criptice* (din cauza diagnosticului foarte dificil). Boala evoluează de obicei cu febră moderată sau mică, prelungită, uneori intermitentă (există însă şi forme supraacute), pierdere ponderală, splenomegalie, rareori şi cu adenopatii, revărsate seroase, manifestări cutanate, renale, osoase. Aspectul miliar pulmonar, tuberculii coroidieni şi meningita sînt de obicei absente. Uneori are valoare diagnostică o terapie tuberculocidă triplă care să conţină chimioterapice active doar pe bacilii tuberculoşi (de ex. izoniazidă + etambutol + etionamidă) dacă aceasta duce la defervescenţă în 1—2 săptămîni. Boala trebuie suspectată la toţi bătrînii cu febre prelungite inexplicabile.

Toate formele clinice duc la moarte dacă nu sînt tratate etiologic la timp.

Coexistenţa unei tuberculoze locale active sau aparent vindecate, sau contactul strîns cu un eliminator de bacili tuberculoşi pot ajuta diagnosticul prezumtiv în formele acute, dar numai rareori în cele areactive, în care de obicei nu se găsesc leziuni tuberculoase anterioare şi indicaţii epidemiologice.

Intradermoreacţia cu PPD este de obicei negativă, putînd vira doar tardiv.

Examenele nespecifice de laborator nu sînt sugestive, cu excepţia unor cazuri care sînt însoţite de anomalii hematologice periferice şi medulare manifeste (reversibile sub terapia etiologică): reacţii leucemoide (pseudoleucemii), sindroame mieloeritroblastice, pancitopenii. Aceste manifestări hematologice sînt mai obişnuite în tuberculozele hematogene areactive.

Etiologia poate fi precizată doar bacteriologic prin bacterioscopie şi culturi repetate efectuate din spută (lichidul de spălătură gastrică în absenţa ei) şi urină, proaspăt recoltate dimineaţa, măduvă osoasă, fragmente de ţesut hepatic sau ganglionar obţinute prin biopsie, lichid pleural, peritoneal etc.

Biopsia hepatică, preferabil asociată laparoscopiei, este una dintre cele mai valoroase explorări, mai ales în formele areactive, fără determinări radiologice pulmonare (se fac examene histologice şi bacteriologice din fragmentul hepatic scos prin puncţie).

Terapia de bază a tuberculozei hematogene este etiologică. Ea se începe cu administrarea zilnică, dimineaţa, pe nemîncate, a unei triple asocieri bactericide (de obicei rifampicină 10 mg/kilocorp + izoniazidă 5 mg/kilocorp + etambutol 25 mg şi — eventual — după 2—3 luni 15 mg/kilocorp timp de 3—4 (6) luni. Se continuă apoi cu o dublă asociere, eventual cu administrare intermitentă bisăptămînală (cu doze egale sau mărite), pînă la un total de 18—24 luni (vezi subcap. „Tuberculoza pulmonară").

În formele foarte severe (hipertermie, insuficienţă respiratorie, stare generală alterată) asocierea corticoterapiei (prednison 1 mg/kilocorp/24 ore, doză unică la ora 9, administrat o dată la 2 zile) ameliorează deseori rapid boala.

De la caz la caz pot fi necesare: oxigenoterapie, transfuzii de sînge, echilibrare hidroelectrolitică etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bernard J. F., Mercier J. C., Richard B., Dovin P. — (Formele pancitopenice ale tuberculozei acute), Sem. Hôp., Paris, 1975, *31*, 2 239.

Graffenried B. Von., Wegmüller E., Reiner M., Kapeller R., Bucher U. — Areaktive Miliartuberkulose und Panzytopenie, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 1 177.

Kögel V., Hedinger Chr. — Über die Häufigkeit klinisch unerkannter Miliartuberkulosen im Sektionsgut vor und nach Einführung der tuberkulostatischen Therapie, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 793.

* * * — Miliary tuberculosis: a changing pattern, Lancet, 1970, *1*, 985.

15.8. MICOZELE ȘI PSEUDOMICOZELE SISTEMICE

Fungii patogeni pentru om (exogeni) și mai ales cei oportuniști (endogeni) produc rareori infecții sistemice, progresive. De cele mai multe ori ei sînt lichidați la poarta de intrare (de obicei respiratorie sau digestivă, mai rar venoasă și cutanată), determinînd cel mult infecții locale autorezolvabile. Pentru a se produce o infecție sistemică este necesară de obicei o deprimare a mecanismelor imune specifice și nespecifice, prin boli severe de fond (neoplasme, hemopatii și limfoame maligne, arsuri grave, imaturitate, toxicomanie) sau diverse terapii (droguri imunodeprimante, citostatice, corticosteroizi, iradieri, antibiotice, terapie intensivă prelungită). Alteori micozele sistemice sînt produse prin inoculări repetate sau masive pe căi obișnuite (catetere venoase prelungite, proteze cardiace infectate, injectări intravenoase repetate septice de droguri halucinogene).

Micozele sistemice primare (care apar pe organisme sănătoase anterior) sînt produse mai ales de fungi exogeni, patogeni, foarte rar întîlniți în Europa. Determinările lor principale sînt pulmonare (vezi cap. Micozele pulmonare). Rareori ele sînt de origine endogenă (*Actynomyces israeli*, un pseudofung strict anaerob).

Micozele sistemice secundare (care apar pe organisme imunodeprimate), foarte rare încă, dar cu o incidență în creștere, sînt produse de obicei de fungul oportunist *Candida albicans*, mai rar de *Criptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp. ș.a.

Micozele sistemice pun probleme foarte complexe de diagnostic clinic și de laborator, precum și de terapie.

Diagnosticul clinic este foarte dificil, deoarece nu există manifestări caracteristice, cu excepția cazurilor cu determinări pulmonare cu evoluție prelungită. Boala trebuie suspectată la toate persoanele care au factorii favorizanți amintiți și care prezintă o alterare inexplicabilă a stării lor anterioare.

Evoluția poate fi uneori acută, mai ales în septicemiile cu *Candida albicans* care apar la copiii aflați sub tratament antibiotic intens. Aspectul este acela al unei septicemii bacteriene, însoțită uneori de șoc și insuficiență renală acută.

Mai frecvent evoluția este subacută, cu febră moderată, uneori intermitentă, alterarea progresivă a stării generale și apariția eventuală a unor determinări viscerale diferite, mai ales pulmonare, dar și cutanate, osteoarticulare, endocardice, meningocerebrale, hepatice, splenice, renale, osoase

etc. În unele cazuri, manifestările infecțioase sistemice sînt moderate și tranzitorii, pe primul plan evoluînd diferitele manifestări viscerale. Așa este actinomicoza care se caracterizează prin apariția după diferite traumatisme tisulare (extracții dentare, fracturi mandibulare, intervenții pe colon) a unor tumefacții dureroase, dure, cu evoluție cronică — de multe luni — spre abcedare, fistulizare, cicatrizare, totul pe un fond febril discret, cu alterare minimă a stării generale. Leziunile sînt situate mai ales cervicofacial, toracopulmonar și abdominal, dar și pe membre, piele etc.

Metodele paraclinice — radiologia, endoscopia etc. — permit depistarea unora dintre determinările viscerale, fără însă a sugera etiologia micotică, decît doar pe baza evoluției prelungite, cu tendința la necroză, abcedare, cicatrizare.

Explorările nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul etiologic, ele avînd caracterul general al infecțiilor sistemice.

Diagnosticul etiologic este pus doar prin metode microbiologice (vezi Micozele pulmonare). Se urmărește evidențierea microscopică a fungilor în puroi, spută, țesuturi și se fac culturi pe mediul Sabouraud și medii uzuale (aerobe și anaerobe) din sînge, puroi, urină, țesuturi, catetere, proteze valvulare. Evidențierea candidelor doar pe tegumente, mucoase sau în spută nu are semnificație, decît dacă ele sînt în cantitate mare, persistentă. Diagnosticul de candidiază sistemică poate fi bine susținut prin prezența cîtorva hemoculturi succesive pozitive la un bolnav cu aspect septicemic necateterizat venos (cateterele pot produce candidemii tranzitorii).

Reacțiile serologice și intradermoreacțiile cu antigene fungice au valoarea limitată.

Terapia de bază este cu medicamentele antifungice administrate sistemic prelungit: amfotericină B *(Fungizone)*, 5-fluorocitozină, clotrimazol *(Canesten)* (vezi subcap. Micozele pulmonare). În unele candidiaze sistemice incipiente, sterilizarea cu *Stamicin*, *Pimafucin* a focarului inițial digestiv (administrare *per os*) sau de la nivelul arsurilor (administrare locală) poate permite organismului-gazdă rezolvarea fungemiei. Scoaterea cateterelor contaminate și mai ales a protezelor valvulare contaminate este indispensabilă pentru vindecarea septicemiilor, respectiv a endocarditelor fungice.

Actinomicoza se tratează prelungit (săptămîni, luni), uneori repetat, cu penicilină G, ampicilină, tetraciclină, lincosanide sau cotrimoxazol.

Focarele abcedate, fistulizate (mai ales abdominale, dar uneori și cele pulmonare, cerebrale, osteoarticulare, subcutanate etc.) pot beneficia de asocierea terapiei chirurgicale.

Foarte importantă este corectarea imunodeprimării prin tratarea bolilor de fond. Administrarea de *factor de transfer* poate și levamisol (*Decaris*, 1,2—2,5 mg/kilocorp/24 ore 2 zile consecutiv pe săptămînă) este foarte eficace în candidiaza granulomatoasă cronică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Alexander M. — Candidiasis, Med. Klin., 1972, *67*, 1 233.

Ellard T., Alestig K., Wahlén P. — Treatment of diseminated candidiasis with 5-fluorocytosine, J. Infect. Dis., 1974, *130*, 151.

* * * — Epidemiologie und Mikrobiologie der einheimischen Systemmykosen, Med. Klin., 1971, *66*, 846.
Fauser U. — Erfolgreiche Therapie einer Candida-Sepsis mit interstiziellen Pilzpneumonie, Dtsch. med. Wschr., 1973. *98*, 1 207.
Feifel G., Wiebecke B., Beyer J. — Chirurgische Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Aktinomycose, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 1 016.
Schieff W. și colab. — Chemotherapy of candidiasis, Brit. med. J., 1974, *1*, 78.

15.9. LEPTOSPIROZELE

Leptospirozele sînt infecții sistemice de gravitate variată, răspîndite pe tot globul, transmise de la animale (rozătoare, porcine, cîini, bovidee) care sînt des excretoare sănătoase de leptospire. Transmiterea se face de obicei indirect, prin apă sau alimente contaminate cu urină, sau — mai rar — direct, prin contact cu animalele sau țesuturile lor. Transmiterea interumană este excepțională. Leptospirele pătrund prin piele, mucoase sau conjunctive și se diseminează hematogen, producînd leziuni mai ales în rinichi, ficat, meninge, dar și în multe alte organe.

Există peste 20 de serotipuri de leptospire patogene pentru om, cu habitus animal preponderent, cu virulență și tropism organic diferit la om. *Leptospira icterohaemorrhagiae* (șobolani) produce mai frecvent forme severe cu icter, insuficiență renală, hemoragii (boala Weil). *L. pomona* (porcine și bovidee), *L. canicola* (cîine), *L. hebdomadis* (rozătoare), *L. grippotyphosa* (rozătoare), *L. wolffi* ș.a. produc boli febrile acute nediferențiate, mai ușoare, deseori cu manifestări renale și meningiene, rareori severe cu insuficiență hepatorenală.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția după 1—2 săptămîni de la contactul infectant (de exemplu, o baie într-o apă naturală) a unui debut febril brusc cu cefalee, mialgii, grețuri, vărsături, uneori tuse cu expectorație hemoptoică, diaree. Conjunctivele sînt congestionate. După 4—5 zile apar uneori erupții discrete maculopapuloase, rareori cu evoluție hemoragică și — cîteodată semne discrete de iritație meningiană, rareori adenopatii și splenomegalie. Febra evoluează frecvent bifazic: după cca o săptămînă de manifestări infecțioase generale puțin diferențiate urmează o remisiune parțială de 2—3 zile și apoi o nouă fază febrilă de 2—7 zile în care pot deveni mai evidente determinările organice. În formele severe se adaugă icter de tip mixt (colestatic și hepatocelular), manifestări hemoragice, insuficiență renală, pneumonii, miocardite (uneori foarte tardive), evoluție spre moarte. Boala poate fi confundată clinic cu multe infecții acute diferite.

Examenele nespecifice de laborator sugestive pentru leptospiroze sînt: leucocitoza (direct proporțională cu gravitatea cazului, cu polinucleoză neutrofilă), VSH mult crescută și — foarte frecvent — modificări urinare (albuminurie, piurie aseptică, hematurie, cilindrurie), ureea și creatinina serică crescute.

Foarte frecvent — chiar la bolnavii fără semne clinice de iritație meningiană — există anomalii ale L.C.R. Ele apar uneori tardiv, chiar după scăderea febrei. L.C.R. este clar, cu proteine și număr de celule mononucleare moderat crescute (cîteva zeci). Uneori meningita este manifestă și clinic, cu aspect tipic de meningită seroasă. În cazurile severe cu șoc și manifestări hemoragice există semne de coagulare

intravasculară diseminată (trombocitopenie, fibrinopenie etc.). Deseori, chiar în lipsa icterului, se întîlnesc creşteri moderate ale bilirubinemiei, transaminazelor, fosfatazei alcaline, testelor de disproteinemie.

Diagnosticul etiologic poate fi precizat bacteriologic şi mai ales serologic.

Leptospirele pot fi rareori evidenţiate microscopic, dificil şi cu erori posibile, prin examinarea pe cîmp întunecat a sedimentului bine centrifugat din sînge sau urină (după o centrifugare uşoară anterioară pentru îndepărtarea celulelor). Se mai pot face, tot cu randament slab, frotiuri colorate Giemsa sau imunofluorescent. Leptospirele se găsesc în sînge la începutul bolii, apar în urină către sfîrşitul ei, putînd persista luni. Ele pot fi găsite şi în ţesuturile (ficat, rinichi) obţinute la necropsie.

Cultivarea leptospirelor, metodă neuzuală, se poate face în prima săptămînă din sînge pe medii semisolide (mediul Fletcher) sau lichide (mediul Stuart, sau peptonă cu ser de iepure 7—10%). Mai tîrziu, leptospirele pot fi izolate din urina — alcalinizată prin administrarea anterioară de bicarbonat de sodiu — prin cultivarea pe medii cu adaos eventual de 5-fluorouracil, neomicină, sulfatiazol sau cicloheximid, pentru inhibarea bacteriilor eventual prezente. Se inoculează 1—2 picături de produse patologice în mai multe tuburi cu cîte 5 ml mediu care sînt incubate la 30°C. Pozitivarea se produce în 1—2 săptămîni.

Reacţiile serologice, pe seruri pereche recoltate la un interval de 10 — 14 zile, reprezintă metoda de diagnostic cea mai frecvent folosită.

Reacţia de fixare a complementului cu antigen fixat de *L. biflexa* varianta Patoc, comun multor serotipuri de leptospire patogene pentru om, este uşor de efectuat. Ea este folosită pentru trierea serurilor pozitive. Titrurile semnificative (egale sau mai mari de 1/16) apar după 7 zile de boală. Cu ajutorul ei nu se poate determina însă serotipul.

Reacţia de aglutinare microscopică (cu antigene vii sau formolate) sau de liză (antigene vii) se practică separat cu circa 20 de serotipuri antigenice de leptospire, în scopul determinării celui implicat în cazul respectiv. Testul — laborios, dar foarte sensibil — este considerat pozitiv cînd titrurile sînt egale sau mai mari de 1/100. În cazul unei singure determinări, au valoare doar titrurile egale sau mai mari de 1/600. Deoarece pot exista reacţii încrucişate (prin coaglutinine) sau paradoxale (creşterea titrurilor întîi la alte serotipuri decît cel în cauză), este foarte recomandabil să se repete reacţiile în convalescenţă, considerîndu-se ca semnificativ pentru etiologie serotipul pentru care există titrurile cele mai mari (deseori de 1/10 000 — 1/30 000).

Aglutinarea pe lamă (cu amestec de antigene formolate) şi testul hemolitic specific de gen (cu antigen de *L. biflexa*) sînt mai simple, cu reactivi preparabili comercial şi destul de sensibile, fapt care explică utilizarea lor crescîndă.

Tratamentul cu antibiotice are o eficienţă contestată, în orice caz nu foarte mare, chiar dacă este aplicat precoce. Se foloseşte, pe perioada febrilă, penicilina G 5—10 mega U.I. sau tetraciclină 2—3 g/24 ore, începute cît mai precoce. Se adaugă tratamente simptomatice şi — în cazurile severe — perfuzii, eventual corticosteroizi, hemodializă (în insuficienţă renală severă), heparină (în prezenţa semnelor de coagulare intravasculară diseminată).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bacalbașa V., Vacs L. — Contribuții la studiul clinic al leptospirozei în județul Galați, Viața med. (Buc.), 1969, *14*, 739.
Berman S. J. și colab. — Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam, Ann. int. Med., 1973, *79*, 167.
Carbon C. L. — Leptospiroses, Gaz. méd. Fr., 1973, *80*, 4 341.
Kathe J., Mochmann H. — (sub redacția) — Leptospiren und Leptospirosen, Gustav Fischer Verlag, Jean, 1967.
Schöndorf Th., Hey D. — Zur Pathogenese der Bluttungsneigung beim Morbus Weil, Schweiz. med. Wschr., 1974, *104*, 503.

15.10. TOXOPLASMOZA

Infecție sistemică produsă de protozoarul intracelular *Toxoplasma gondii*, toxoplasmoza este foarte frecventă pe tot globul sub forma ei subclinică, populația adultă trecînd prin infecție în unele regiuni pînă la 80—90%. Există variații ale incidenței infecției după zona geografică, după obiceiurile culinare, profesiunea și contactul cu animalele, mai ales cu pisicile tinere (mai mari de 6 luni), principalul rezervor de infecție din momentul în care începe să prindă șoareci de la care se infectează.

Omul se infectează prin ingerarea de chisturi care se găsesc în materiile fecale ale pisicilor și în solul poluat cu ele. Chisturile sînt foarte rezistente (multe luni) în mediul exterior umed. O altă cale de infecție este consumul de carne crudă — sau insuficint tratată termic — de bovidee, porcine sau ovine infectată cu trofozoiți de *Toxoplasma gondii*.

Infecția interumană orizontală (de la om la om) este foarte rară. Infecția verticală (de la mamă la embrion sau făt, intrauterin, prenatal sau în cursul travaliului) este însă posibilă, în special dacă mama se infectează — cu sau fără manifestări clinice — în cursul sarcinii. În aceste cazuri se produce pe cale hematogenă o infecție a placentei care duce la avort sau la apariția unei toxoplasmoze congenitale. Infecțiile survenite la începutul sarcinii produc embrionului — pînă la naștere — leziuni organice definitive, netratabile, în timp ce acelea produse mai tardiv determină fătului leziuni viscerale multiple, dar uneori influențabile prin tratament.

Toxoplasmoza evoluează de cele mai multe ori *acut sau subacut* (cîteva săptămîni sau luni), după care IgG specifice persistă îndelungat în titruri mici, conferind un grad de protecție față de reinfecții. Există și posibilitatea rară a unor infecții *cronice*, ciclice — cu persistență îndelungată a parazitului în ganglionii mezenterici — și cu posibile exacerbări de placentită în cursul graviditătii, fapt care determină avorturi repetate sau nașterea unor copii cu toxoplasmoză congenitală. Persistența infecției intrauterine este neconfirmată unanim.

Interesul maxim al diagnosticării toxoplasmozei este la gravide, din cauza fetopatiilor și avorturilor posibile, precum și la nou-născutul viabil care poate face o boală acută gravă sau prelungită. Un interes mai redus îl prezintă celelalte forme cîștigate ale copilului mai mare și adultului (în special cele cu complicații — miocardită, corioretinită), sau ale persoanelor imunodeprimate la care boala poate evolua grav.

Diagnosticul toxoplasmozei, mai ales la gravide, punîndu-se de cele mai multe ori doar pe prezumții clinice și date serologice, antrenează mari responsabilități — profesionale și mo-

rale — datorită deciziilor importante pe care le determină (întreruperea cursului sarcinii, riscul naşterii unui copil cu malformaţii, riscurile unei chimioterapii prelungite). Ca atare, el pretinde o deosebită competenţă din partea clinicianului care ia decizia şi a medicului de laborator care o sprijină prin date obiective.

Diagnosticul toxoplasmozei este în general greu de făcut, din cauza manifestărilor clinice deseori absente, puţine sau necaracteristice, a greutăţii evidenţierii agentului patogen şi a deficienţelor metodelor serologice actuale.

De obicei, medicul este pus în faţa a două probleme practice: *diagnosticul unei boli manifeste* — acute, subacute sau cronice, sechelare — şi *depistarea unei infecţii subclinice* — recentă, actuală sau prelungită — la persoane cu factori de risc: femei sau gravide cu avorturi repetate sau cu copii malformaţi în antecedente.

Criteriile epidemiologice — contactul cu pisicile tinere, cu solul poluat cu fecalele lor, cu toxoplasme vii (în laborator) sau consumul de carne crudă — pot sprijini uneori suspiciunea de toxoplasmoză.

Diagnosticul clinic este doar prezumtiv din cauza aspectului necaracteristic.

Forma dobîndită a adultului şi copilului, de cele mai multe ori subclinică, evoluează rareori ca o boală subfebrilă de 1—3 săptămîni, întovărăşită de manifestări infecţioase generale discrete, de o faringită acută şi mai ales de o adenopatie cervicală posterioară, uneori adenopatie periferică generalizată, dar neînsoţită de splenomegalie. Cîteodată apar erupţii maculopapuloase generalizate, cu o durată de cîteva zile. Boala se vindecă spontan, uneori după cîteva recăderi, în 3-6 luni.

Rareori se întîlnesc manifestări organice variate: miocardite (uneori severe), meningoencefalite, pneumonii, uveite, sau fenomene infecţioase generale necaracteristice, intense şi prelungite (toxoplasmoza tifoidică). Infecţia primară de laborator evoluează uneori grav.

Toxoplasmoza la persoanele imunodeprimate (limfoame şi hemopatii maligne, neoplasme, terapie imunodeprimantă) evoluează deseori grav, cu encefalită sau sub forme tifoidice. Imunodeprimarea poate duce la reactivarea unei infecţii vechi latente.

Avortul unic sau — mai rar — repetat (contestat de unii autori) poate fi singura expresie a infecţiei toxoplasmozice. Suspiciunea de toxoplasmoză se va pune în aceste cazuri doar după eliminarea altor cauze infecţioase şi neinfecţioase, locale şi generale, cum sînt malformaţiile şi bolile inflamatorii genitale, cauzele hormonale, imunologice, infecţia luetică, listerioza ş.a.

Corioretinitele toxoplasmozice sînt de obicei congenitale, expresie a infectării intrauterine. Ele sînt descoperite uneori doar la adult şi pot avea un mers progresiv. Uveita primară a adultului, încă contestată de unii autori, ia de obicei forma unei corioretinite centrale exsudativ-granulomatoase. Diagnosticul diferenţial de alte etiologii (tuberculoasă, reumatismală etc.) se face greu, prin serologie. Confirmarea este excepţională, făcîndu-se doar prin izolarea parazitului sau evidenţierea anticorpilor în umoarea apoasă.

Toxoplasmoza congenitală (conatală) are aspecte variate în funcţie de faza de dezvoltare a sarcinii în care s-a produs infectarea mamei. Infecţiile survenite în primul trimestru duc la avort sau la producere de leziuni orga-

nice multiple, ireversibile care determină naşterea de feţi morţi, de malformaţii (encefalopatii grave cu calcificări cerebrale, mortale în cîteva luni, sau microcefalie, hidrocefalie, tulburări de dezvoltare psihomotorie şi endocrină, corioretinite cicatriceale). Infecţiile survenite mai tîrziu se pot manifesta la naştere prin cianoză, dispnee, miocardită, pneumonie interstiţială, convulsii. Există însă şi forme oligosimptomatice (subicter, hepatosplenomegalie), sau asimptomatice care trebuie urmărite un an, sau pînă la infirmarea suspiciunii prin examene neurologice, radiografii craniene, ECG, EEG şi — mai ales — prin examenul fundului de ochi şi cercetarea IgM specifice (IgG pot fi transmise de la mamă transplacentar, nefiind o mărturie de infectare intrauterină a fătului).

Diagnosticul de laborator este singurul care poate confirma etiologia. Certitudinea sa creşte în cazurile — puţine — în care există şi manifestări clinice sugestive.

zaţi, organe şi ţesuturi provenite de la necropsie, L.C.R., urină, sînge periferic, spută, materii fecale. Produsele trebuie să fie cercetate cît mai repede de la recoltarea de la bolnav, sau de la deces. Parazitul se caută pe preparate proaspete, pe frotiuri colorate Giemsa, sau pe secţiuni histologice. Prezenţa de chisturi în ţesuturi nu demonstrează o infecţie activă. Din produsele foarte proaspete se poate izola parazitul prin inoculare intraperitoneală la şoarece. Animalul trebuie verificat în prealabil a fi indemn de o infecţie spontană şi trebuie izolat ulterior de alte animale de la care s-ar putea suprainfecta.

Examenele serologice sînt investigaţiile de laborator cel mai frecvent utilizate în practică, dar ele nu pot diferenţia — decît în condiţii speciale — un contact mai vechi cu parazitul de o infecţie acută, sau mai ales de una cronică, dar încă activă sau cu posibilitatea de reactivare.

Infecţia cu toxoplasme, clinic manifestă sau subclinică, determină o

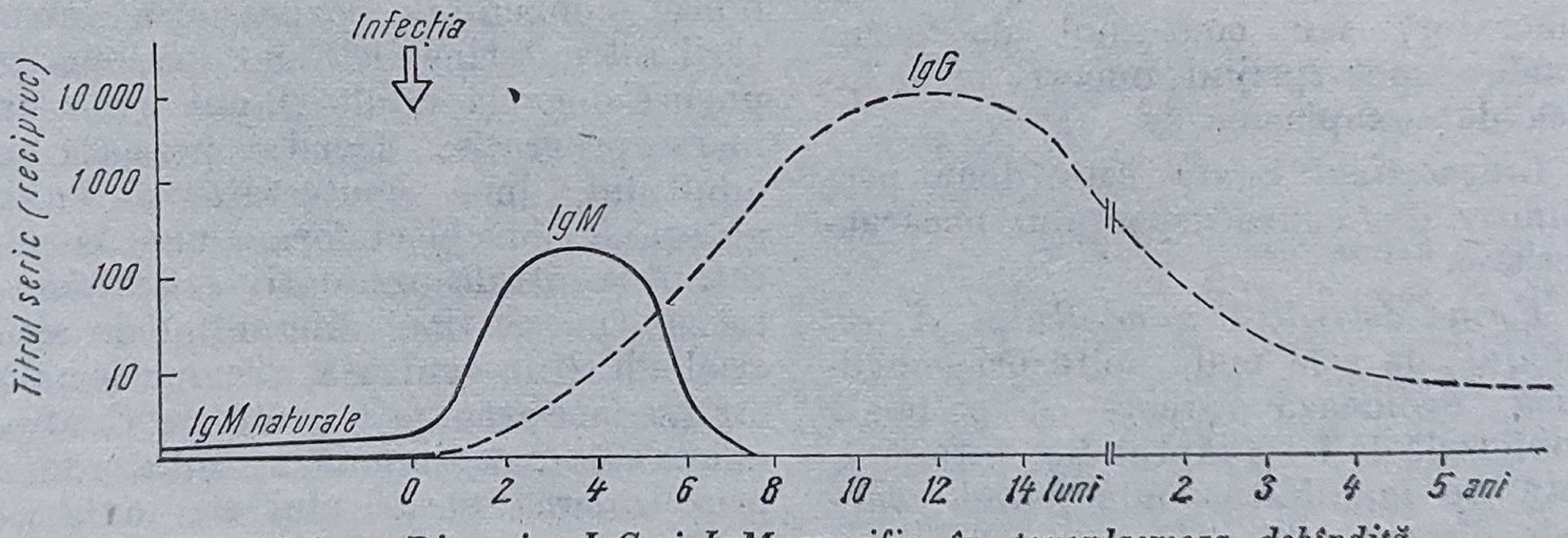


Fig. 15.5. — Dinamica IgG şi IgM specifice în toxoplasmoza dobîndită.

Evidenţierea agentului patogen are valoarea maximă dar este rareori realizabilă. Ea se poate face în resturile ovulare chiuretate, placentă, lohii, sînge menstrual, ganglioni limfatici exci-

reacţie imunologică umorală tradusă prin aparţia precoce de IgM (fig. 15.5.) care persistă relativ puţin (cîteva luni). IgG apar mai tîrziu, cresc mai lent, dar persistă îndelung (ani).

Există variate tehnici de evidențiere a anticorpilor serici, fiecare avînd avantaje și dezavantaje. Precizarea diagnosticului de toxoplasmoză acută sau prelungită, dar încă cu potențial evolutiv sau de a produce complicații, se face cu șanse mai mici de erori doar prin urmărirea în dinamică a titrurilor la cel puțin 2 determinări succesive, distanțate cu 10—14 zile, efectuîndu-se preferabil 2 tipuri de reacții pe același ser (fig. 15.6.). La nou-născut serologia se face în sîngele recoltat din cordonul ombilical.

Testul imunofluorescent indirect este printre cele mai curent utilizate. El are avantajul utilizării unui antigen îndelung conservabil și neinfecțios. Dezavantajul său constă în faptul că evidențiază mai ales IgG cu persistență îndelungată. Gravidele în primele 3 luni de gestație care au semne clinice și două reacții de imunofluorescență — la interval de 7—10 zile — pozitive în titru egal sau mai mare de 1/640 pot avea indicația de întrerupere a cursului sarcinii, conform dispozițiilor legale actuale. Dacă al 2-lea titru scade, se repetă a 3-a oară reacția, după alte 7—10 zile.

Acest test concordă foarte mult cu testul Sabin-Feldman pe care tinde tot mai mult să-l înlocuiască, datorită accesibilității tehnice mai mari.

Testul Remington constă în evidențierea IgM specifice prin imunofluorescență. Tratarea serului cu 2-mercaptoetanol, substanță care suprimă acțiunea IgM și a IgG produse precoce, indică prezența acestor imunoglobuline dacă determină o scădere mai mare de 2 ori a titrului obținut cu alte reacții serologice (R.F.C., aglutinare directă etc.). Demonstrarea IgM specifice în titru mare, mai ales în dinamică ascendentă, are valoare mare în diagnos-

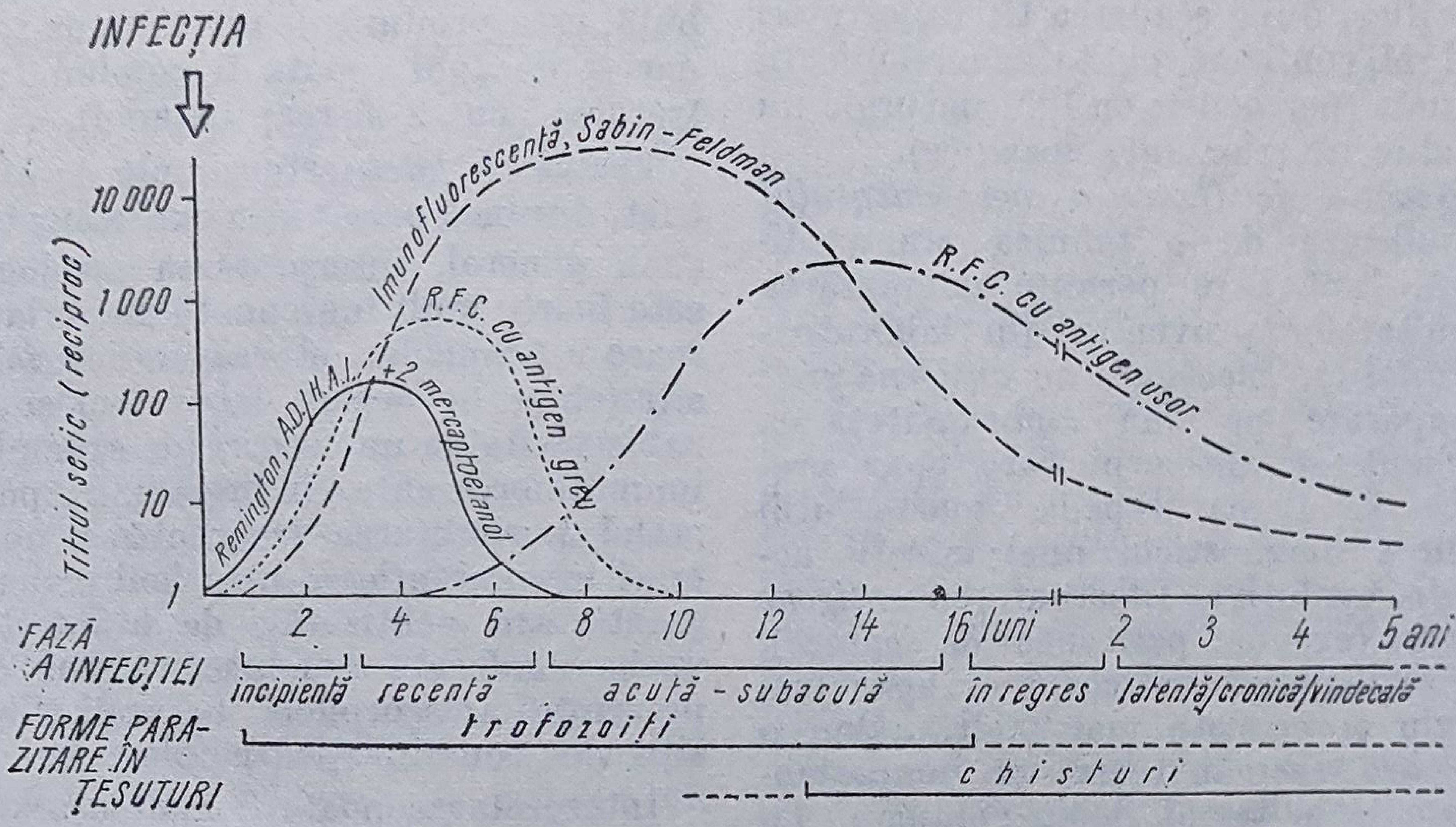


Fig. 15.6. — Dinamica diverselor reacții serologice în toxoplasmoza dobîndită.
A. D. = aglutinare directă; H. A. I. = hemaglutinoinhibare; R.F.C. = reacție de fixare a complementului.

tic, indicînd o infecție actuală în evoluție, iar la nou-născut o infecție intrauterină. Trebuie să se țină seama însă de existența frecventă a unor titruri mici de *IgM specifice naturale* la persoane neinfectate. Apariția IgG specifice, după scăderea titrurilor mari de IgM, confirmă realitatea unei infecții actuale (persoanele cu IgM naturale nu produc ulterior IgG specifice).

Reacția de fixare a complementului beneficiază de o tehnică standardizată, fapt care permite compararea rezultatelor provenite din laboratoare diferite. Efectuată cu *antigene grele* (preparate pe ouă embrionate), ea evidențiază anticorpi care apar precoce și dispar repede, foarte utili pentru diagnosticul unei infecții actuale, evolutive. Efectuată cu *antigene ușoare* (exsudat peritoneal de șoarece), ea evidențiază anticorpi ce apar mai tîrziu și persistă mai mult, avînd o valoare asemănătoare cu imunofluorescența și testul Sabin-Feldman. Titrurile de la care RFC încep să aibă o semnificație sînt egale sau mai mari de 1/32.

Testul de culoare Sabin-Feldman, cel mai specific și sensibil, este tot mai rar folosit, deoarece este dificil tehnic, prezintă riscul de infecție de laborator prin folosirea drept antigen a paraziților vii și pentru că se pozitivează relativ tardiv, rămînînd apoi îndelungat pozitiv. Titrurile egale sau mai mari de 1/32 pledează în favoarea unei infecții mai recente, dar doar titrurile foarte mari sau ascendente au o semnificație mai fermă.

Reacția de aglutinare directă (AD) este influențată mai ales de IgM specifice și de aceea are titrurile maxime (pînă la 1/4 000) la începutul infecției, pentru scurtă vreme (săptămîni). Titruri mici de IgM direct aglutinante pot fi găsite însă și la persoane normale, neinfectate (IgM specifice naturale), ele nefiind însă urmate de apariția de IgG specifice.

Hemaglutinarea indirectă (HAI), cu hematii de oaie tratate cu glutaraldehidă, este produsă de prezența de IgG, dar și de IgM (poate fi combinat cu tratarea cu 2-mercaptoetanol).

Testul cu latex este simplu de efectuat, dar încă prea puțin experimentat.

În general, interpretarea serologiei este foarte mult îngreunată de variația mare a tehnicilor și reagenților folosiți (chiar în același laborator) și de subiectivitatea unor citiri (de exemplu, imunofluorescența indirectă). Apare astfel posibilitatea frecventă a unor erori în diferențierea unei boli actuale (acută sau acutizată), de o infecție veche vindecată sau inactivă, sau de prezența anticorpilor naturali lipsiți de semnificație patologică.

Interpretarea poate fi mult ușurată și valoarea serologiei crescută prin mai multe metode, preferabil folosite împreună:

— Practicarea pe același ser a cel puțin 2 tipuri diferite de reacții serologice, preferabil unele dependente de IgM și altele dependente de IgG. Dinamica ascendentă a IgM specifice urmată de aceea a IgG specifice asigură serologiei, actualmente, certitudinea maximă.

— Standardizarea tuturor tipurilor de reacții serologice prin comparare cu un ser etalon de referință furnizat de OMS și exprimarea rezultatelor în unități internaționale, sau măcar controlarea riguroasă a tehnicilor cu diverși martori, inclusiv seruri provenite de la numeroase persoane sănătoase. Comparația rezultatelor serologice furnizate de laboratoare diferite pentru un același ser, sau de ace-

lași laborator pentru mai multe seruri ale aceluiași bolnav, este posibilă corect doar prin folosirea de tehnici standardizate, cu rezultate exprimate în U.I.

— Repetarea, cel puțin încă o dată, a primului set de reacții serologice, la interval de 2—3 săptămîni, pentru a aprecia dinamica titrurilor.

Titrurile de anticorpi pot oscila spontan în cursul sau după infectare, pot scădea în săptămîni sau luni după tratamentele etiologice reușite, sau pot fi falsificate de reacții încrucișate întîlnite în infecțiile cu *Trichomonas* și *Sporocystis* care trebuie întotdeauna investigate la bolnavii cu forme clinice atipice de toxoplasmoză.

Prezența unor titruri mici, constante, de anticorpi, la o gravidă poate fi interpretată ca o protecție relativă la reinfecție sau reactivări, dar care nu exclude total aceste posibilități.

Intradermoreacția cu toxoplasmină indică doar un contact anterior cu parazitul, deoarece persistă îndelungat pozitivă după infecție. Ea este potențial periculoasă pentru embrion sau făt, așa încît nu va fi practicată la gravide.

Examenul histologic al adenopatiei toxoplasmozice poate evidenția aspectul caracteristic al limfadenitei Piringer-Kuchinka: hiperplazie foliculară, aglomerări neregulate de histiocite epitelioide — mai ales în zona corticală și paracorticală — care încalcă, caracteristic, marginile centrilor germinativi, distensie a sinusurilor subcapsulare și trabeculare de către celule „monocitoide". Uneori se evidențiază și chisturi de *Toxoplasma*. Biopsia ganglionară asociată cu testul Remington permit diagnosticul cel mai precis al toxoplasmozei acute dobîndite.

Terapia etiologică este relativ satisfăcătoare în faza de multiplicare a parazitului din toxoplasmoza dobîndită acută a copilului și adultului. Rezultatele sînt incerte și cu posibilități de recrudescență în formele cronice, inclusiv cele asimptomatice. Ea este foarte puțin activă în corioretinitele cîștigate și ineficientă în formele congenitale. Terapia trebuie individualizată, iar indicațiile sînt foarte frecvent dificil de pus. Forma dobîndită se vindecă de obicei fără complicații, chiar dacă nu este tratată.

Terapia antiparazitară este indicată în toate formele în care se poate stabili o evolutivitate: toxoplasmoza ganglionară, miocardita, unele meningoencefalite. Se mai aplică și în formele inactive ale gravidelor cu avorturi în antecedente — în vederea menținerii sarcinii — precum și în cele ale gravidelor cu copii anteriori malformați, la care sarcina a depășit primul trimestru.

Cea mai activă terapie este combinația de sulfamide (sulfadiazină 6 g, sau sulfametină 0,5 g/24 ore, sau asocieri de 2—3 sulfamide) cu pirimetamină *(Daraprim)* 50 mg/24 ore timp de o săptămînă, apoi 25 mg/24 ore în zilele următoare (doza pentru adulți). Se fac 2—6 cure de cîte 2—3 săptămîni, separate de intervale de 2—4 săptămîni. Chimioterapicele pătrund greu în celulele parazitate și acționează mai ales pe trofozoiți, nu și pe chisturi. Ele au efecte adverse, uneori accentuate, datorită administrărilor prelungite (toxicitate hematologică, intoleranțe, pigmentări, miocardite), iar pirimetamina este potențial teratogenă pentru embrion. Adaosul de acid folic 10—15 mg/24 ore scade efectele toxice ale pirimetaminei, fără a-i afecta eficiența.

Cotrimoxazolul *(Septrin, Biseptol)* pare de asemenea activ în scheme

asemănătoare, discontinue, de asemenea și clindamicina, dar ele sînt încă insuficient experimentate.

Spiramicina *(Rovamicine)* este considerată doar de unii autori ca tratament de elecție, mai ales pentru gravide (2—3 g/24 ore, mai multe săptămîni sau luni la rînd, sau cu intervale libere). Mulți autori o consideră de eficiență nedovedită.

Controlul eficienței terapiei se face clinic — în toxoplasmoza boală — și serologic în toate formele. Sub efectul favorabil al terapiei, titrurile de anticorpi scad în decurs de mai multe luni, fără ca aceasta să fie un argument ferm de vindecare.

Gravidele cu toxoplasmoză dobîndită sau cronică aflate în primul trimestru pot fi propuse pentru întreruperea sarcinii, sau tratate pe tot parcursul sarcinii. Sarcinile mai mari de 3 luni sînt tratate în cure de cîte o lună, separate de 15 zile pauză, cu spiramicină 2—3 g/24 ore, sau pirimetamină 25 mg (teratogenă) + sulfadiazină 3 g/24 ore asociate cu acid folic 15 mg/24 ore și vitamine B, sub control hematologic săptămînal.

Nou-născuții cu toxoplasmoză clinică sau subclinică sînt tratați în cure discontinue de 3—4 săptămîni cu spiramicină 50 mg/kilocorp/24 ore, timp de 1 an, sau pînă la infirmarea suspiciunii. Unii autori recomandă începerea tratamentului cu o cură de sulfadiazină + pirimetamină + prednison timp de 3 săptămîni, continuînd apoi cu spiramicină.

Corioretinitele sînt puțin influențate de tratamentul etiologic. Ele beneficiază mai mult, dar totuși în măsură redusă, de tratamentele nespecifice (medicamente antiinflamatorii etc.).

Profilaxia vizează aproape exclusiv toxoplasmoza congenitală și avorturile. Ea se face prin tratamente etiotrope aplicate înainte sau în cursul gravidității. O altă măsură aplicabilă acestor femei este evitarea contactului cu pisicile și a consumului de carne crudă. În rest, infecția foarte larg răspîndită, este foarte greu — și probabil inutil — a fi prevenită, mai ales la femei, unde existența unui contact anterior cu parazitul creează un grad de protecție față de toxoplasmoza congenitală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Alexander M. — Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose, Med. Klin., 1970, *65*, 283.

Balș M., Căruntu F., Duminică A., Bocârnea C., Predoviciu F., Angelescu C., Toma E. — Toxoplasmoza adultului. Probleme de diagnostic, Bacteriologia (Buc.), 1976, *21*, 125.

Baufine-Ducrocq H., Couzineau P., Peloux Y., Desmonts G. — Agglutination des toxoplasmes, intérêt de l'emploi systématique du 2 mercapto éthanol, Feuil. Biol., 1974, *15*, 35.

* * * — Buletinul M. S., 1976, *28*, Nr. 4, p. 1.

Desmonts G., Baufine-Ducrocq H., Couzineau P., Peloux Y. — Anticorps toxoplasmiques naturels, Nouv. Presse méd., 1974, *3*, 1 547.

Desmonts G., Niel G., Gentilini M., Couvreur J.—Standardisation du sérodiagnostic de la toxoplasmose, Nouv. Presse méd., 1973, *2*, 1 601.

Dorfman R. F., Remington J. S. — Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis, New Engl. J. Med., 1973, *299*, 878.

Fuhr R. — Vergleichende serologische Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper mittels Sabin-Feldman — Test und Immunofluoreszenzverfahren, Dtsch. med. Wschr., 1974, *99*, 949.

Gellé P. și colab. — Le pronostic foetal dans les formes évolutives de toxoplasmose décelées au cours de la gestation, Rev. franç. Gynec., 1975, *70*, 339.

Karim K. A., Ludlan G. B. — Serological diagnosis of congenital toxoplasmosis, J. clin. Path., 1975, *28*, 383.

Kimball A. C., Kean B. H., Fuchs T. — Toxoplasmosis: risk variations in New York City obstetric patients, Amer. J. obstet. Gynec., 1974, *119*, 208.

Kocher R., Haensch G. — Neuere Gesichtspunkte zur Behandlung der Toxoplasmose, Dtsch. med. Wschr., 1973, *98*, 1 920.

Monnier J. G. și colab. — À propos du dépistage systématique de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte. Prévention de la toxoplasmoze congénitale, Rev. franç. Gynec., 1975, *70*, 325.

Putschara W. G. J. — Can toxoplasmic lymphadenitis be diagnosed histologicaly? New Engl. J. Med., 1974, *119*, 913.

15.11. TRICHINOZA

Trichinoza este o infecție sistemică a omului și a altor mamifere produsă de nematodul *Trichinella spiralis*, întîlnit pe toată suprafața globului. Omul se infectează prin consumul de carne insuficient tratată termic, de porc și rareori de urs, mistreț sau alte mamifere care se infectează reciproc, mai ales prin intermediul șobolanilor. Chisturile ajunse în tubul digestiv sînt digerate și eliberează larvele care copulează, producînd fenomene digestive. Femelele rezultate pătrund, timp de 1—4 luni, prin sistemul circulator în mușchii scheletici și — doar în cazurile grave — în miocard și sistemul nervos central, determinînd manifestări locale și sistemice toxice și de hipersensibilizare. În țesuturi larvele încep să se închisteze după cca 3 săptămîni, se calcifică în cca 6—18 luni și mor în 5—10 ani. După încheierea închistării manifestările clinice încetează.

Boala apare uneori în focare epidemice produse de consumul cărnii aceluiași animal.

Diagnosticul clinic este de cele mai multe ori imposibil, imensa majoritate a cazurilor evoluînd asimptomatic, sau cu manifestări clinice foarte ușoare și necaracteristice.

În formele medii apar, la 1—2 zile după prînzul infectant, tulburări digestive necaracteristice (dureri abdominale, grețuri, diaree) și rareori febră, alterarea discretă a stării generale, corespunzătoare perioadei de invazie. Perioada de migrare, suprapusă spre sfîrșit cu cea de închistare, începe la circa o săptămînă de la infectare și durează 1—2 (6) săptămîni. Acum apar manifestări sugestive: edeme ale feței, pleoapelor și uneori ale mîinilor, congestie și hemoragii conjunctivale, cîteodată erupții urticariene, hemoragii subunghiale „în așchie", adenopatii dureroase, febră (uneori înaltă, neregulată), cefalee, dureri musculare cîteodată foarte accentuate, uneori dispnee, tulburări de masticație, de vorbire, de deglutiție.

În formele severe apar manifestări miocardice (tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă, alterări ale ECG), neurologice (sindrom meningoencefalitic cu L.C.R. normal, uneori cu delir, psihoze, comă, sindrom polinevritic, miastenic, poliomielitic etc.), oculare (dureri ale globilor, chemozis, fotofobie, tulburări de vedere), respiratorii (bronșită, pneumonie bacteriană prin superinfectare).

La începutul perioadei de închistare se poate produce o agravare a bolii cu toxemie, deshidratare, insuficiență circulatorie, complicații infecțioase și moarte subită sau în decurs de 1—2 luni, în cașexie.

Vindecarea se produce progresiv, în cazurile grave, foarte lent.

Investigația nespecifică de laborator cea mai constant sugestivă este leucograma care evidențiază o eozinofilie absolută (peste 500/mmc), apărută în cursul săptămînii a 2-a și care poate atinge, în formula leucocitară, 80%. Ea este prezentă deseori și la cazurile asimptomatice din eventualul focar epidemic, putînd constitui un criteriu epidemiologic de diagnostic, alături de consumul cărnii infectate. Eozinofilia poate să dispară către sfîrșitul formelor foarte grave.

Alte explorări nespecifice pot evidenția hipergamaglobulinemie, hipoalbuminemie (în cazurile grave), creșterea ușoară a transaminazelor. V.S.H. este normală în lipsa superinfectării bacteriene.

Serologia specifică (fixarea de complement, imunofluorescența, precipitarea pe larve înghețate, testul cu latex sau bentonită) se pozitivează către săptămîna a 3-a și rămîne pozitivă mulți ani, valoare diagnostică avînd numai virarea de la negativ la pozitiv în cursul bolii.

Intradermoreacția de tip imediat cu antigene larvare se pozitivează după 2 săptămîni și rămîne pozitivă pînă la 20 de ani. Ea este utilă mai ales în depistarea unor infecții anterioare (studii epidemiologice).

Biopsia musculară, efectuată preferabil din deltoid sau triceps sural, poate permite evidențierea larvelor sau a chisturilor, începînd din săptămîna a 3-a, prin examinarea cu obiectivul × 10 a unui fragment foarte mic de mușchi presat între două lame.

Tratamentul formelor ușoare și medii este igienodietetic (repaus, aport alimentar și lichidian suficient) și simptomatic (antipiretice, analgetice). Formele severe se tratează intensiv nespecific: restabilirea echilibrului hemodinamic, caloric, antibioticoterapia complicațiilor septice etc. Prednisonul în doze de 0,5—1 mg/kilocorp/24 ore, administrat preferabil în doză unică dimineața, o dată la două zile, influențează rapid favorabil edemele, urticaria și uneori manifestările miocardice și neurologice.

Terapia etiologică cu tiabendazol (*Mintezol*, *Thiabenzol*) în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore (maximum 3 g/24 ore), în 2 prize zilnice timp de 5—7 zile este eficace în perioada de invazie, și inconstant și îndoielnic în cea migratorie. Medicamentul poate produce uneori efecte adverse (cefalee, grețuri, vărsături, amețeli).

Profilaxia se realizează prin tratarea termică corectă a cărnii. Refrigerarea ucide larvele doar dacă se face la -15°C 20 de zile, sau la -18°C timp de 1—3 zile. Controlul cărnii de porc prin trichinoscopie este eficace, dar nu este aplicat în sacrificările din sectorul particular.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Clark P. S., Brownsberger K. M., Saslow A. R. și colab. — Bear meat trichinosis. Epidemiologic, serologic and clinical observations from two Alaska outbreaks, Ann. int. Med., 1972, *76*, 951.

Wand M., Lyman D. — Trichinosis from bear meat. Clinical and laboratory features. J. Am. med. Ass., 1972, *220*, 249.

15.12. STRONGILOIDIAZA

Strongiloidiaza este o infecție intestinală, uneori cu determinări sistemice, produsă de nematodul *Strongyloides stercoralis*. Ea este endemică în regiunile tropicale și mai rară în cele temperate.

Parazitul are variate cicluri de dezvoltare, din care decurg moduri de infectare și aspecte clinice diferite. Femela adultă (de cca 2 mm lungime) produce ouă din care apar larve rabditiforme foarte mobile, lungi pînă la 700 μm, care se găsesc în intestinul subțire, colon și uneori în căile biliare și pancreatice. Pe sol, acestea se transformă în larve filariforme infectante care pătrund prin piele, principala cale de infecție, ajung pe cale circulatorie în plămîni, apoi în faringe și intestin unde produc ouă. Ciclul acesta se poate dezvolta și numai în sol care poate deveni astfel izvor de infecție și în lipsa gazdei umane. Larvele rabditiforme se pot transforma în larve filariforme infectante și în intestin, putînd determina autoinfecții, fapt care explică persistența — uneori pe zeci de ani — a infecției, precum și infectarea foarte masivă întîlnită uneori. Infecția se transmite mai rar pe cale digestivă și prin contact.

Diagnosticul clinic este dificil, neexistînd manifestări caracteristice.

Infecția comportă de cele mai multe ori un număr mic de paraziți și evoluează asimptomatic.

În formele cu infecție medie, pătrunderea larvelor filariforme în piele poate produce erupții urticariene, uneori recidivante, iar mobilizarea lor sub piele poate produce, mai ales în regiunea perianală, o erupție serpiginoasă pruriginoasă asemănătoare cu cea din *larva migrans* cutanată. În infecțiile mai mari uneori pot apărea tulburări ușoare digestive (dureri vagi abdominale, meteorism, diaree alternînd cu constipație, grețuri, vărsături), și/sau respiratorii (tuse, bronhospasm, dispnee, opacități pulmonare).

Infecțiile masive sînt rare și apar mai ales la bolnavii imunodeprimați prin boli de fond sau iatrogene (corticosteroizi, citostatice) la care este mult favorizată autoinfecția. În aceste cazuri pot apărea manifestări severe intestinale (diaree severă cu sindrom de malabsorbție, colită ulceroasă cu perforație intestinală, ocluzie intestinală), hepatice (hepatomegalie, hepatită cronică), neurologice, complicații prin suprainfectări bacteriene (antrenarea bacteriilor prin mucoasa intestinală) și — eventual — moarte.

Infecția poate persista mulți ani, cu eventuale recrudescențe produse de înmulțirea exagerată a paraziților, favorizată de diferitele cauze de scădere a rezistenței organismului-gazdă.

Investigația nespecifică de laborator cea mai sugestivă este leucograma care arată o eozinofilie absolută importantă, mai ales în cazurile în care se produc autoinfecții. În formele severe eozinofilia scade.

Fixarea de complement cu antigen filarian este pozitivă în cca 2/3 dintre cazuri.

Diagnosticul este precizat de obicei prin evidențierea larvelor mobile în fecale, lichidul duodenal, rareori în spută, prin examinarea microscopică a preparatelor proaspete cu obiectivul × 10 — × 20. Deoarece numărul larvelor variază în timp, fiind uneori foarte mic, cercetarea larvelor trebuie repetată de cîteva ori. Asocierea metodelor de concentrație și cultivare (metoda simplă pe cărbune animal) poate crește randamentul diagnosticului.

Examenul radiologic poate sugera etiologia parazitară a unui ileus paralitic la un bolnav cu eozinofilie, dacă evidențiază un duoden dilatat, rigid, ulcerat, obstrucția jejunului proximal și dilatarea restului său. În aceste cazuri terapia vermicidă poate evita uneori intervenția chirurgicală.

Tratamentul etiologic se face, cu rezultate favorabile, în peste 75% dintre cazuri, cu tiabendazol *(Mintezol, Thiabenzol)* în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore (nu mai mult de 3 g/24 ore), administrat în 2 doze zilnice, timp de 2—3 zile. Medicamentul poate produce efecte adverse (cefalee, grețuri, vărsături, amețeli). La sfîrșitul tratamentului și după 2—3 luni trebuie repetate examenele coproparazitologice, deoarece uneori este necesară repetarea terapiei. Rezultate mai slabe se obțin cu pamoat de pirviniu *(Vermigal)*, la copii 75—100 mg/24 ore și la adulți 150 mg/24 ore, timp de o săptămînă, și cu levamisol *(Decaris)*.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Căruntu V., Golăescu M., Rătescu R. — Probleme de diagnostic și tratament apărute în cursul evoluției a două cazuri de strongiloidoză la adult, Viața med., 1966, *13*, 1 469.

Cookson I. B., Montgomery R. D., Morgan A. V., Tudor R. W. — Fatal paralytic ileus due to strongyloidiasis, Brit. med. J., 1972, *4*, 771.

Dăncescu P., Rădulescu S. — Cercetări asupra diagnosticului strongiloidozei. Metoda de cultivare cu cărbune în cutii închise, Microbiol., Parazitol., Epidem. (Buc.), 1967, *12*, 35.

Toma L. și colab. — Eficacitatea și toleranța Thiabendazolului în tratamentul strongiloidozei. Viața med. (Buc.), 1975, *22*, 107.

16

BOLILE INFECȚIOASE DE IMPORT

O serie de boli infecțioase virale, bacteriene, parazitare și micotice se întîlnesc — datorită anumitor particularități complexe etiologice, epidemiologice și de nivel de dezvoltare socială — numai în zonele tropicale unde produc un număr mare de îmbolnăviri localnicilor, dar și persoanelor străine aflate în trecere. Datorită dezvoltării vertiginoase a schimburilor de persoane între diferite zone ale globului, aceste boli se întîlnesc rareori, dar cu incidență în creștere, și în Europa. Bolile tropicale reprezintă un capitol vast și complex al patologiei infecțioase care poate fi bine cuprins doar de tratatele de specialitate. Medicii de toate specialitățile trebuie însă să cunoască diagnosticul, terapia și profilaxia cîtorva dintre ele, cu precădere a celor care sînt deosebit de importante fie prin gravitatea lor imediată, fie prin potențialul mare epidemiologic. În acest grup se situează mai ales malaria, variola și holera. Criteriile epidemiologice sînt principalele elemente de suspiciune în toate bolile infecțioase de import.

Bineînțeles, nu trebuie omis faptul că unele boli foarte mult limitate ca extindere în Europa sînt încă relativ frecvente în regiunile tropicale (febra tifoidă și alte salmoneloze, dizenteria bacilară, rickettsiozele, difteria, tuberculoza, hepatita virală, bruceloza, parazitozele intestinale, rabia etc.).

O problemă practică este controlul persoanelor aparent sănătoase — originare sau întoarse dintr-o zonă tropicală — în vederea descoperirii unei eventuale infecții latente, precum și investigațiile necesare în caz de manifestări clinice necaracteristice.

Tratamentul trebuie făcut oriunde și imediat după punerea diagnosticului în malarie, mai ales în cea produsă de *Plasmodium falciparum*. Terapia abcesului hepatic amibian și a helmintiazelor intestinale poate fi făcută și în afara serviciilor specializate. Celelalte boli produse de protozoare și helminți trebuie tratate doar de medici experimentați, în servicii cores-

punzătoar dotate material, date fiind numeroasele efecte secundare și necesitatea de a controla eficiența terapiei și eventual de a o modifica.

Profilaxia acestor boli prin izolare are o importanță deosebită în variolă, holeră, pestă, unde trebuie luate măsuri speciale foarte urgente de evitarea extinderii lor.

Riscurile cele mai mari de infectare sînt în bolile bacteriene și virale, în malarie și amibiază, unde este suficient un contact unic, chiar cu o cantitate mică de microorganisme. În celelalte boli parazitare (helmintiaze, leishmanioză, tripanosomiază, schistosomiază, filariază ș.a.) riscul de infectare este mult mai mic, direct proporțional cu intensitatea contactului cu mediul (în general redus la persoanele care nu sînt localnice). Forme tipice, deseori severe, de parazitoze fac doar persoanele indigene, care sînt repetat infestate, în timp ce persoanele expuse temporar fac forme ușoare, atipice, mai greu de diagnosticat.

16. 1. ATITUDINEA FAȚĂ DE PERSOANELE PROVENITE DIN ZONELE TROPICALE

Trierea persoanelor aparent sănătoase. Este recomandabil ca persoanele întoarse din zonele tropicale, mai ales dacă au avut o rezidență mai îndelungată în condiții igienice și profilactice defectuoase, să fie investigate pentru descoperirea unei infecții aflate încă într-un stadiu preclinic.

Examenul clinic va insista asupra tegumentelor (micoze superficiale, noduli de oncocerchiază, depigmentări și zone anestezice în lepră etc.), splinei și ficatului.

Examenul coproparazitologic se face macroscopic și microscopic cu tehnici adecvate pentru depistarea chisturilor, ouălor și larvelor, menționîndu-se laboratorului zona geografică din care provine persoana. Examenul trebuie repetat de 2—3 ori consecutiv și apoi după încă 1—3 luni. Un examen repetat negativ, mai ales prin metode de concentrare, exclude — practic — infestarea.

Examenul hematologic obișnuit poate depista o eozinofilie (peste 400/mmc), caracteristică pentru helmintiazele care au o fază de dezvoltare tisulară: ascaridiaza, schistosomiaza, anchilostomiaza, filariazele, *larva migrans* viscerală (toxocariaza). În schistosomiazele și anchilostomiazele vechi, eozinofilia apare doar după uciderea paraziților prin terapie.

Eozinofilia tropicală prelungită (pînă la 60% din 30 000—50 000 leucocite/mmc), frecventă în India, este expresia unei filariaze fie oculte, fie manifestată prin astenie, tuse, accese de tip astmatic, febră, adenopatie sau splenomegalie, iar tardiv și prin opacități pulmonare diseminate care seamănă cu tuberculoza. Diagnosticul este precizat serologic și prin tratamentul de probă cu dietilcarbamazină *(Notézine, Hetrazan, Banocide)* p.o. 6 mg/kilocorp/24 ore, în 3 doze postprandiale, timp de 2—3 săptămîni.

Lipsa eozinofiliei bineînțeles că nu exclude helmintiazele.

Cercetarea paraziților malariei pe frotiuri și picături groase de sînge poate depista *Plasmodium falciparum* la unele persoane sănătoase — mai ales copii — imune, originare din zone endemice.

Reacțiile serologice pentru parazitozele digestive (cele mai utile sînt testele imunofluorescente) au valoare diagnostică numai dacă sînt intens pozitive și — mai ales — în context cu datele epidemiologice și clinice. Ele sînt utile frecvent în depistarea

amibiazei, chistului hidatic, fasciolazei și schistosomiazei, în special a celei intestinale. Există însă în evoluția acestor boli și perioade negative serologic.

Examenul sedimentului urinar poate depista, la persoane aparent indemne, hematurie și ouă ovalare cu spin terminal, caracteristice pentru *Schistosoma haematobium.*

Radioscopia pulmonară permite depistarea tuberculozei, a unor micoze sau parazitoze pulmonare (paragonimiaza), precum și a unor infiltrate pulmonare cu eozinofile din cursul unor parazitoze.

Urografia și cistoscopia se practică doar la persoanele care au hematurie, pentru depistarea modificărilor anatomice caracteristice schistosomiazei urinare.

16. 2. ATITUDINEA FAȚĂ DE BOLNAVII CU MANIFESTĂRI NECARACTERISTICE

Multe din bolile dobîndite în zonele tropicale încep cu manifestări clinice necaracteristice, tablourile sugestive conturîndu-se doar după o durată foarte variabilă. Cunoașterea patologiei infecțioase existente în regiunea de proveniență este foarte utilă pentru orientarea diagnosticului prezumtiv.

16.2.1. FEBRĂ INEXPLICABILĂ URMATĂ DE ALTE MANIFESTĂRI

Ea poate avea cauze, aspecte și asocieri simptomatice variate. Bolnavii febrili vor fi internați și izolați pînă la precizarea etiologiei.

16.2.1.1. MALARIA

Malaria este cauza unei febre inexplicabile în peste 50% din cazuri. Ea apare de obicei în primele 2—3 săptămîni de la întoarcere. Uneori — mai ales la persoanele care au primit chimioprofilaxie — ea poate apărea după mai multe luni, pînă la 1 an.

Se fac imediat și repetat examene ale frotiurilor și picăturilor groase din sînge și, în caz de confirmare a diagnosticului (nu și în mod empiric, de probă), se aplică imediat terapia antimalarică. Dacă rezultatele sînt negative se completează investigațiile de laborator cu hemograma, examenul de urină, urocultura, hemocultura, coprocultura (pentru *Salmonella typhi*), examenele coproparazitologice și se face examenul radiologic pulmonar, scintigrafia hepatică etc.

16.2.1.2. ABCESUL AMIBIAN HEPATIC

Abcesul amibian hepatic poate apărea după luni și ani de la întoarcerea din orice zonă tropicală. Febra inexplicabilă poate persista luni. Sugestive sînt durerile din hipocondrul sau dinspre baza hemitoracelui drept, hepatomegalia. Examenele coproparazitologice sînt rareori utile. Scintigrafia hepatică și serologia specifică au valoare foarte mare ca și — în caz de suspiciune mai mare — tratamentul de probă care duce de obicei în cîteva zile la defervescență. Se folosește cu rezultate excelente metronidazol 2,5—4 g/24 ore la adulți, 35 mg/kilocorp/24 ore la copii, asociat eventual cu clorochin 300—400 mg/24 ore la adulți, timp de cca 7 zile, sau tinidazol *(Fasigyn)* 1,5—2 g/24 ore la adulți, 50—60 mg/kilocorp/24 ore la copii, în doză zilnică unică, timp de 5 zile.

16.2.1.3. SCHISTOSOMIAZA URINARĂ

Schistosomiaza (bilharziaza) urinară este produsă de trematodul *Schistosoma haematobium*, vierme extrem de larg răspîndit în Africa şi mult mai puţin în bazinul mediteranean şi India. Boala se transmite prin contactul tegumentar cu apa care conţine cercarii care pot produce uneori, în primele zile, o dermatită iritativă la locul pătrunderii lor. Boala poate începe, după o incubaţie de 2 luni pînă la 2 ani, cu febră mică şi astenie. La europeni poate apărea din primele 2—8 săptămîni sindromul Katayama, caracterizat prin dureri abdominale, urticarie, tuse, hepato- şi/sau splenomegalie. Manifestările caracteristice apar ulterior: hematurie, mai ales terminală, disurie, polakiurie, uneori diaree mucosanguinolentă, eozinofilie. Diagnosticul este confirmat de găsirea în sedimentul urinar de ouă caracteristice (ovalare, cu un spin terminal) şi prin depistarea urografică a unor modificări anatomice. Serologia, mai ales imunofluorescenţa, are rol secundar în diagnostic.

Tratamentul etiologic se face cu niridazol *(Ambilhar)*, 20—30 mg/kilocorp/24 ore, p.o., timp de 7 zile, hycanthon *(Etrenol)* 3 mg/kilocorp/24 ore, intramuscular, doză unică, lucanthon *(Miracil* D) 1—1,2 g/24 ore p.o. 3—5 zile, repetat lunar de 3 ori, sau metrifonat *(Bilarzil, Dipterex, Neguvon)* 7,5—10 mg/kilocorp, doză unică, repetată de 2—3 ori, la 2—4 săptămîni interval. Se mai poate folosi stibofen 6,3% *(Fuadin)*, un derivat trivalent de antimoniu, injectat intramuscular în doze progresive, începînd cu 2—3,5 ml şi crescînd zilnic pînă la 5 ml, apoi la fiecare 2 zile, pînă la un total de 50—60 ml. Rezultatele sînt bune în infecţiile recente. În cele vechi pot fi necesare intervenţii urologice.

16.2.1.4. SCHISTOSOMIAZA INTESTINALĂ

Schistosomiaza (bilharziaza) intestinală este produsă de trematodele *Schistosoma mansoni* — răspîndită în anumite regiuni din Africa şi America de Sud — şi *Schistosoma japonicum*, existentă în Extremul Orient.

Boala începe uneori cu un stadiu invaziv, în primele zile după contactul cu apa care conţine multe cercarii: dermatită iritativă, febră, tuse, dureri abdominale, diaree, splenomegalie, eozinofilie.

Faza toxemică şi de hipersensibilizare, produsă de migrarea tisulară a larvelor, apare după 2—8 săptămîni de la infestare şi se caracterizează prin febră mare, frisoane, astenie, tuse, dureri abdominale, diaree sanguinolentă, hepatosplenomegalie, adenopatii, eozinofilie. Rectoscopia evidenţiază o mucoasă cu edem, mici hemoragii şi ulceraţii. În materiile fecale şi mucoasa rectală se găsesc ouă caracteristice, ovalare şi cu un spin lateral. Această fază, care se aseamănă clinic cu dizenteria severă (cu care se poate şi asocia), sau cu febra tifoidă, durează mai multe săptămîni, pînă la 3 luni.

Urmează faza intestinală cronică, datorită leziunilor ireversibile intestinale, hepatosplenice, pulmonare, nervoase. Bolnavul are dureri abdominale, diaree cronică uneori sanguinolentă, obstrucţie intestinală (prin formare de polipi), ciroză hepatică cu hipersplenism şi hipertensiune portală, uneori manifestări cardiopulmonare, nervoase, cutanate. În materiile fecale se găsesc numeroase ouă, mucoasa

rectală este edemaţiată, granulară, friabilă, cu polipi.

Tratamentul se face ca la schistosomiaza urinară, cu menţiunea că *Schistosoma japonicum* este în general mai rezistentă la chimioterapice (chimioterapicele lucanthon şi hycanton sînt inactive). Rezultatele sînt foarte bune în infecţiile care nu au încă determinări extraintestinale. Uneori sînt necesare intervenţii chirurgicale pentru ocluzie intestinală sau hipertensiune portală cu hipersplenism.

16.2.1.5. LEISHMANIAZA VISCERALĂ

Leishmaniaza viscerală (kala-azar), infecţie produsă de protozoarul *Leishmania donovani* şi transmisă de flebotomi, există în bazinul mediteranean, Africa, Asia de Sud-Est, America de Sud. După o incubaţie de 1—2 luni, rareori cîţiva ani, apare — lent sau progresiv — o febră intermitentă sau remitentă care durează 2—6 săptămîni, apoi este întreruptă de perioade de apirexie, sau persistă la un nivel mic multe luni. În leishmaniaza africană, febra este precedată uneori de apariţia unui şancru de inoculare — la locul înţepăturii — care evoluează spre cicatrizare. Febra este însoţită de o stare generală bună, deşi bolnavul are o splenomegalie importantă, hepatomegalie, adenopatii periferice şi o coloraţie cenuşie a tegumentelor. Diagnosticul este sprijinit de găsirea unei leucopenii şi hiperglobulinemii, cu testul de formolgelificare pozitiv. Confirmarea etiologiei se face prin găsirea protozoarului în macrofagele din concentratul leucocitar de pe marginea frotiurilor din sîngele periferic, din produsul de puncţie splenică sau hepatică, din măduva osoasă şi uneori din ganglionii limfatici. Parazitul poate fi izolat prin hemoculturi pe mediul NNN incubat la 28°C, sau prin inocularea sîngelui la hamsteri. Serologia are valoare diagnostică ajutătoare.

Tratamentul etiologic se face cu compuşi pentavalenţi de antimoniu. Stibogluconatul de sodiu *(Pentostam, Solustibosan)* se injectează intramuscular zilnic 0,6 g, timp de 10—15 zile, repetat identic după o pauză de 10—15 zile. *Glucantim* se injectează intramuscular 0,06—0,1 g/kilocorp la fiecare 2 zile, pînă la un total de 12—20 injecţii. La bolnavii care nu suportă derivaţii de antimoniu se folosesc diamidinele: pentamidin isetionat *(Lomidin)* intramuscular 2—4 mg/kilocorp/24 ore, timp de 15 zile, sau hidroxistilbamidin isetionat 250 mg/24 ore intravenos lent (la adulţi) timp de 10 zile, 7 zile pauză, apoi încă 2 cure similare. În cazurile rezistente la terapie se poate folosi amfotericina B *(Fungizone)* în perfuzii intravenoase de 4—6 ore, începînd cu 1 mg/24 ore şi ajungînd la 1 mg/kilocorp la fiecare 2 zile, pe o durată totală de 50—70 de zile. Rezultatele sînt în general foarte bune.

16.2.1.6. TRIPANOSOMIAZA AFRICANĂ

Tripanosomiaza africană (boala somnului) este produsă de protozoarele *Trypanosoma gambiense* şi *Trypanosoma rhodesiense* transmise prin înţepătura de glosine (musca tze-tze). După o incubaţie de 2—3 săptămîni, uneori mult mai lungă, apare o febră neregulată, intermitentă (cu aspect mai acut pentru *Trypanosoma rhodesiense)* care se extinde pe multe luni, precedată uneori de un şancru cu evoluţie lent regresivă la locul înţepăturii. Bolnavii se debilitează progresiv, devin anemici, apar poliadenopatii, mai ales cervical posterior, erupţii variate, edeme localizate, splenomegalie, tahicar-

die, cefalee. După cîteva luni sau ani, se instalează o meningoencefalomielită cronică care duce aproape întotdeauna la moarte în 4—8 luni. Etiologia este precizată prin găsirea protozoarului în sîngele periferic, ganglionii limfatici sau L.C.R., direct sau prin concentrare, în preparat umed, apoi prin colorare Giemsa. Parazitul poate fi izolat prin inocularea produselor patologice la cobai sau şobolani. Reacţiile serologice se folosesc mai mult pentru depistarea în masă.

Stadiile incipiente se tratează cu suramin *(Germanin, Bayer* 205, *Antrypol, Moranyl)* soluţie proaspătă 10% injectată intravenos 0,5 g, apoi la intervale de 4—7 zile cîte 1—1,5 g, pînă la un total de 5—10 g, sau cu pentamidin *(Lomidin)* 3—4 mg/kilocorp/24 ore, în injecţii intramusculare zilnice, sau la 2 zile. Melarsoprol *(Mel* B), activ în toate stadiile, se injectează lent intravenos 3,6 mg/kilocorp, doză unică, repetată eventual 3 zile succesiv. În cazurile severe se repetă cura după 3 săptămîni.

Faza meningoencefalitică se poate trata şi cu triparsamid *(Tryparson, Tryponarsyl, Novatoxyl)* 35—50 mg/kilocorp/24 ore în injecţii intravenoase o dată pe săptămînă, pînă la o doză totală de 25—35 g. În cazurile severe sau rezistente la terapie se poate utiliza nitrofurazon *(Furacin)* 1 500 mg/24 ore la adulţi, 30 mg/kilocorp/24 ore la copii, timp de 10 zile, repetînd eventual cura după o pauză de cîteva zile. Rezultatele sînt bune în fazele incipiente, mai slabe tardiv.

16.2.1.7. FILARIAZELE

Filariazele sînt infecţii ale ţesutului subcutanat şi limfaticelor produse de diverse nematode din familia *Filarioidea* şi transmise de ţînţari. Ele au aspecte clinice variate în funcţie de etiologie.

Filariazele limfatice sînt produse de *Wuchereria bancrofti* — întîlnită în Africa, America de Sud, Asia şi Australia — şi de *Brugia malayi* — existentă numai în Asia. Ele pot începe, după o incubaţie de peste 3 luni (de obicei 8—12 luni), cu episoade febrile, de obicei puţin intense, mialgii, cefalee, greţuri, vărsături, care durează timp de cîteva săptămîni. De obicei se asociază — pe săptămîni şi luni — episoade de limfangită dureroasă situată preponderent la membrele inferioare, uneori interesînd cordonul spermatic şi testiculele, cu extensie centrifugă şi cu adenită regională, care evoluează uneori spre abcedare. După mai mulţi ani, pot apărea progresiv obstrucţii limfatice, cu îngroşarea pielii şi edem (elefantiazis), hidrocel, chilocel. Pe parcurs, apar deseori noi episoade inflamatorii acute însoţite de eozinofilie. Etiologia poate fi precizată doar după cîteva luni de la începutul bolii, dar nu şi în fazele avansate, prin demonstrarea microfilariilor în sîngele recoltat din lobulul urechii şi examinat direct în picătură groasă, frotiuri şi preparate umede, sau prin metode de concentraţie. Deoarece microfilariile pot fi prezente uneori doar periodic în sînge, prelevările se vor face atît în timpul zilei cît şi la ora 22. Testul de provocare cu dietilcarbamazină *(Notézine)*, 100 mg urmat de recoltarea sîngelui după 45 min., permite găsirea microfilariilor la orice oră.

Tratamentul se face de către specialist cu dietilcarbamazină *(Notézine, Hetrazan, Banocide)*, 6 mg/kilocorp/24 ore p.o. în 3 prize postprandiale, timp de 10—21 zile, repetînd eventual cura după 3—4 săptămîni. Sînt posibile reacţii alergice care se tra-

tează cu corticosteroizi. Abcesele filariene trebuie incizate.

16.2.1.8. FEBRELE HEMORAGICE

Febrele hemoragice sînt boli acute foarte grave produse de diverse virusuri cu rezervor animal. Arbovirusurile pot produce febrele hemoragice (de Crimeea, Omsk, Congo, pădurea Kyasanur, Bolivia, dintre care unele pot apărea şi în Europa), febra galbenă (Africa şi America), febra hemoragică dengă. Arenavirusurile pot produce febra de Lassa (Africa) şi febra hemoragică de Argentina (virusul Junin). Virusuri neclasificate — care par înrudite între ele — produc boala Marburg şi febra de Sudan şi Zair (virusul E izolat în 1976).

După o incubaţie de 3—10 zile apare, de obicei brusc, o febră mare, cu cefalee, mialgii, stare generală alterată. Din ziua a 3-a — a 4-a apar hemoragii ale mucoaselor respiratorii şi digestive, uneori greţuri, vărsături, diaree, erupţii generalizate şi convulsii. Febrele hemoragice de Coreea, Crimeea, Europa Centrală şi Balcani se însoţesc des de un sindrom renal cu anurie şi apoi poliurie. În formele grave apare şoc în ziua a 5-a — a 7-a. În boala Marburg şi febra galbenă poate apărea insuficienţă hepatică. Frecvent există leucopenie, trombocitopenie, semne de coagulare intravasculară diseminată. Mortalitatea este de 30—60%, dar există probabil şi forme benigne, sau chiar asimptomatice ale infecţiei. Diagnosticul etiologic se poate face — prin investigaţii virusologice şi serologice — doar în laboratoare specializate. Sîngele, sputa, picăturile Flügge, produsele de necropsie şi excreţiile sînt extrem de contagioase, trebuind să fie foarte atent manipulate. Izolarea şi dezinfecţia trebuie să fie foarte riguroase.

Terapia constă în combaterea şocului, a coagulării intravasculare diseminate (cu heparină), tratarea anemiei, a dezechilibrelor hidroelectrolitice şi a insuficienţei renale. Plasma de convalescent (recoltată după a 3-a săptămînă de la început şi verificată că nu este infecţioasă), în 1—2 injecţii de cîte 250 ml, pare să amelioreze uneori prognosticul.

Sindroame febrile hemoragice mai pot fi întîlnite în unele septicemii, leptospiroze şi variola gravă.

16.2.1.9. VARIOLA

Variola începe cu febră mare, cefalee, lombalgii, uneori cu o erupţie maculopapuloasă tranzitorie. Ea trebuie suspectată la persoanele cu febră inexplicabilă, întoarse nu mai mult de 2 săptămîni din regiuni endemice.

16.2.1.10. FEBRA DENGĂ

Febra dengă, boală produsă de un arbovirus răspîndit în multe regiuni tropicale şi subtropicale şi transmisă mai ales de *Aëdes aegypti*, începe după o incubaţie de 4—6 zile cu febră, cefalee, dureri şi congestie a globilor oculari, artromialgii accentuate, adenopatii şi deseori erupţii tranzitorii scarlatiniforme sau rujeoliforme. Simptomele dispar după 2—3 zile, dar se pot reinstala după alte 2 zile, sub o formă atenuată. Diagnosticul etiologic se poate face virusologic şi serologic. Boala evoluează uşor şi necesită doar un tratament simptomatic. În Asia, reinfecţiile produc deseori forma foarte gravă de febră hemoragică dengă.

16.2.1.11. PESTA

Pesta, boală foarte gravă produsă de *Yersinia pestis*, este transmisă de purice de la diverse rozătoare printre care infecția este endemică în toate continentele, cu excepția Australiei și în mare măsură a Europei. Pneumonia pestoasă și, mult mai puțin, pesta bubonică se pot transmite interuman. Boala începe brusc după o incubație de 1—8 (15) zile, cu frisoane, febră mare, alterare rapidă a stării generale, vărsături, delir. Uneori este vizibilă leziunea primară veziculară, la locul înțepăturii puricelui. Cel mai frecvent, boala ia aspectul bubonic, caracterizat prin apariția — mai ales în regiunea inghinală — a bubonului format din aglomerarea cîtorva ganglioni tumefiați, cu edem și hemoragie în jur, dureroși și care abcedează în 1—2 săptămîni. Alteori, boala ia aspectul unei septicemii fulminante, fără buboane, a unei pneumonii hemoragice primare sau secundare sau — mai rar— a unei meningite. Diagnosticul etiologic este pus prin evidențierea în frotiurile din puroi, spută, L.C.R., a unor cocobacili gram-negativi, colorați bipolar, uneori capsulați, imobili. Ei pot fi rapid identificați prin imunofluorescență. Culturile se fac din aceleași produse și din sînge, incubarea făcîndu-se de preferință la 28°C. Din săptămîna a 2-a se pozitivează reacțiile serologice.

Tratamentul se face de urgență cu tetraciclină sau cloramfenicol 4—6 g/24 ore, streptomicină 2—4 g/24 ore sau — în pesta bubonică — cu sulfamide. Boala se declară și se izolează riguros. Contacții de pneumonie pestoasă trebuie termometrizați de 2 ori pe zi și tratați 10 zile cu tetraciclină 1 g/24 ore, sau cu sulfamide, eventual din categoria celor cu acțiune prelungită de tip sulfalen *(Longum)*.

Febra tifoidă, tuberculoza, rickettsiozele (tifosul murin, scrubtifosul, febra Q), bruceloza și alte infecții încep și ele cu febră necaracteristică. Evoluția clinică și examenele de laborator pot preciza etiologia.

16.2.2. TULBURĂRILE GASTROINTESTINALE

Ele sînt o altă manifestare frecvent întîlnită la persoanele venite din regiunile tropicale.

Gastroenteritele acute (cele mai multe cu etiologie nedeterminabilă, probabil virală), *toxiinfecțiile alimentare* (cu *Salmonella*, *Staphylococcus* enterotoxic, *E. coli* enteropatogeni, vibrioni parahemolitici etc.), *dizenteria shigelliană*, *giardiaza* (lambliaza) și *diareea călătorilor* (cu etiopatogenie obscură) sînt cele mai frecvente.

Dizenteria amibiană și cea *schistosomiazică (Schistosoma mansoni* și *Schistosoma japonicum)* au de obicei un început mai insidios și o evoluție prelungită, deseori cu debilitate progresivă. Rectoscopia și examenul coproparazitologic precizează etiologia.

Dizenteria amibiană se tratează radical cu metronidazol 2 500 mg doză unică/24 ore, timp de 3 zile, sau 1 500 mg/24 ore (25—35 mg/kilocorp/24 ore la copii) în 3 doze, timp de 5 zile, sau cu tinidazol *(Fasigyn)* 2 g/24 ore (50—60 mg/kilocorp/24 ore la copii), priză zilnică unică, timp de 3 zile (vezi Abcesul amibian hepatic).

Holera poate începe cu o diaree ușoară, dar de obicei ea este foarte severă, cu scaune abundente apoase, deshidratare rapidă și colaps. Diagnosticul etiologic se face prin coprocultură. Salmonelele pot produce și ele o boală asemănătoare *(Cholera nostras)*.

Verminozele produc rareori diaree. Strongiloidiaza poate determina uneori un aspect de toxiinfecţie alimentară.

Malaria cu Plasmodium falciparum poate începe cu diaree dizenteriformă febrilă care duce repede la deshidratare. În sînge pot exista doar rari paraziţi care trebuie persistent căutaţi.

16.2.3. MANIFESTĂRILE CUTANATE

Pot avea semnificaţii şi etiologii diverse.

16.2.3.1. ONCOCERCHIAZA

Oncocerchiaza, filariază produsă de *Onchocerca volvulus* şi transmisă de musculiţe din genul *Simulium*, este foarte larg răspîndită în Africa Centrală şi America Centrală. Ea se exteriorizează printr-o erupţie papuloasă pruriginoasă, abundentă sau — în formele cu infestare masivă şi prelungită — printr-un număr variabil de noduli subcutanaţi, cu diametru de la cîţiva mm la cîţiva cm. Complicaţiile principale sînt oculare, ele putînd duce la orbire. Diagnosticul etiologic se face prin găsirea microfilariilor în mici fragmente superficiale de piele scoase cu o lamă de ras de pe coapse, fese, regiunea crestelor iliace şi scapulară, examinate în preparat umed. Testul Mazzotti constă în administrarea de dietilcarbamazină *(Notézine)* 50—100 mg *per os*, după care erupţiile existente se accentuează.

Tratamentul se face de către specialist şi — eventual — de oftalmolog, cu prudenţă din cauza reacţiilor alergice produse de paraziţii ucişi. De obicei se administrează dietilcarbamazină *(Notézine, Hetrazan, Banocide) per os* în doze progresive: ziua I 50 mg; ziua II 150 mg; ziua III 300 mg; ziua IV şi următoarele 600—750 mg/24 ore, timp de 2—3 săptămîni. Cura se repetă de 2—3 ori, la interval de 6 luni, cu 6 mg/kilocorp/24 ore, timp de 3 săptămîni. Reacţiile alergice se tratează cu corticosteroizi. În stadiul cu determinări oculare se foloseşte suramin *(Germanin, Bayer* 205, *Antrypol)*, intravenos, începînd cu 100 mg, apoi 1 g o dată pe săptămînă, timp de 6 săptămîni. Excizia nodulilor subcutanaţi este indicată mai ales cînd ei sînt situaţi la cap. Prognosticul este bun dacă nu sînt mai mult de 50 de noduli.

16.2.3.2. LOIAZA

Loiaza, filariază produsă de *Loa loa* şi transmisă interuman de muşte din genul *Chrisops*, este întîlnită în Africa Centrală şi de Vest. Migraţia parazitului poate produce în diverse regiuni tegumentare placarde inflamatorii subcutanate tranzitorii, recidivante, de tip alergic („tumefacţiile Calabar") însoţite de (sau numai) prurit, înţepături, nevralgii. Uneori se vede viermele subconjunctival, ochiul fiind tumefiat, dureros. Diagnosticul etiologic poate fi pus prin găsirea microfilariilor în sîngele recoltat între orele 10—14 (are periodicitate diurnă). În cazurile recente există eozinofilie.

Tratamentul etiologic se face cu dietilcarbamazină *(Hetrazan, Notézine)* 6 mg/kilocorp/24 ore *per os*, timp de 3 săptămîni, cu rezultate excelente.

16.2.3.3. LEPRA

Lepra va fi suspectată în prezenţa uneia sau a mai multor macule, plăci, papule sau noduli, de obicei hipopigmentaţi, alteori hiperpigmentaţi, cu

marginile net sau difuz conturate, deseori hipo- sau anestezice. Leziunile cutanate sînt situate mai frecvent pe față (cu dispariția parțială a sprîncenelor), urechi, coate, genunchi, fese și sînt deseori simetrice. Uneori, existența unei zone tegumentare anestezice este primul simptom. Nervii adiacenți sînt deseori palpabili, dureroși, apar atrofii musculare. Frecvent există obstrucție nazală. Diagnosticul etiologic se pune prin evidențierea *Mycobacterium leprae* în biopsiile efectuate din leziunile cutanate, sau în produsul de grataj nazal, prin colorație Ziehl-Neelsen. Suspecții și bolnavii trebuie declarați și izolați.

Tratamentul se face de către specialist cu diaminodifenilsulfonă *(Dapsone)* administrată peroral de 1—2 ori pe săptămînă: luna I 25 mg, luna II 50 mg, luna III 100 mg, luna IV 200 mg, luna V și următoarele 300 mg (6—10 mg/kilocorp/săptămînă), pe timp de 3—10 ani sau — pentru unele forme — pe toată viața. Se mai poate folosi și tiambutozin (SU 1 906) *per os*, zilnic, progresiv pînă la 2—3 g/24 ore, precum și în unele cazuri — clofazimin *(Lamprene)*, tioacetazonă (TB I), tiambutozin *(Thiocarlid)*, rifampicină sau sulfamide cu acțiune prelungită. Uneori sînt necesare intervenții ortopedice.

16.2.3.4. DERMATITELE IRITATIVE SCHISTOSOMIAZICE

Dermatitele iritative schistosomiazice apar repede după infestare și sînt tranzitorii.

16.2.3.5. LARVA MIGRANS CUTANATĂ

Larva migrans cutanată, produsă mai ales de *Ancylostoma brasiliense* (America, Africa, Ceylon), se caracterizează printr-un traiect cutanat proeminent, eritematos, pruriginos care se deplasează cu cîțiva centimetri pe zi, ajungînd la 15—20 cm, uneori asociat cu infiltrate pulmonare tranzitorii și eozinofilie. Tratamentul se face cu thiabendazol *(Mintezol, Thiabenzol, Omnizol, Minzolum)* 50 mg/kilocorp/24 ore, timp de 3—5 zile.

16.2.3.6. MICOZELE CUTANATE

Micozele cutanate sînt mai frecvente în zonele tropicale din cauza transpirației și macerației pielii.

Tratamentul se face local, după sensibilitatea fungului, cu clotrimazol *(Canesten)*, miconazol etc., sau uneori sistemic, cu grizeofulvină *(Likuden)*.

16.2.3.7. MIAZELE FURUNCULOASE

Miazele furunculoase sînt produse de ouăle diverselor muște, depuse în piele, unde se dezvoltă complet în larve care ies din piele în cca 12 zile. Uneori se produc suprainfecții bacteriene.

Tratamentul constă în scoaterea larvelor prin presiune sau băi.

Manifestări cutanate de obicei caracteristice sînt prezente în variolă, ricketsioze, morvă, melioidoză, sifilis, șancru moale etc.

Icterul este prezent în hepatite virale, malarie, leptospiroze, febre hemoragice, febra recurentă etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Ambroise-Thomas P. — Diagnostic et contrôle post-thérapeutique des parasitoses digestives par la recherche des anticorps fluorescents, Méd. Hyg., 1975, *33*, 1 273.

Barker W. H. Jr. — Vibrio parahaemolyticus outbreaks in the United States, Lancet, 1974, *1*, 551.

Dăncescu P., Sima A. — Utilizarea metodei Kato și Miura în investigații helmintologice de masă, Microbiol. Parazitol. Epidemiol., 1972, *17*, 547.

Diesfeld H. J. — Parasitologische Probleme bei Tropenreisen, Gelben Hefte, 1975, *15*, 53.

Gedde S. A. M. — Imported infections. Unexplained fever, Brit. med. J., 1974, *4*, 397.

Geddes A. M. — Undiagnosed fever — rickettsial, viral and helmintic infections, Brit. med. J., 1974, *4*, 454.

* * * — Haemorrhagic fevers of viral origin, W. H. O. Wkly epider. Rec. 1976, *51*, 325.

L. R. La pathologie des retours de voyages en pays exotiques, Nouv. Presse méd., 1974, *3*, 1 561.

Paton A. — Imported diseases in general practice. Gastrointestinal disorders, Brit. med. J., 1974, *4*, 522.

Ridley D. S. — The laboratory diagnosis of tropical diseases with special reference to Britain: a review, J. clin. Path., 1974, *27*, 435.

Rowland H. A. K. — Imported diseases in general practice. Check-ups after travel, Brit. med. J., 1974, *4*, 582.

* * * — Viral haemorrhagic fevers, Brit. med. J., 1975, *4*, 67.

16.3. MALARIA

Practic dispărută în multe țări dezvoltate, malaria rămîne încă una dintre cele mai importante boli infecțioase pentru zonele geografice pe cale de dezvoltare, în ciuda considerabilelor progrese făcute în profilaxie și terapie. Există încă sute de milioane de cazuri — cu potențial de reextindere — pe o suprafață imensă din Africa, Asia, Pacific, America de Sud, care determină afectarea gravă și prelungită a sănătății, precum și cîteva milioane de morți anual.

Malaria poate fi transmisă călătorilor, rezidenți chiar numai cîteva zile sau ore în aceste zone și care se deplasează apoi la mari distanțe (malaria de import), cărora le poate produce îmbolnăviri foarte grave, cu aspect polimorf și diagnostic prezumtiv dificil. Se extind zonele în care apar tulpini de *Plasmodium falciparum* rezistente la chimioterapice și de anofeli rezistenți la insecticide (DDT, dieldrin). Chimioprofilaxia nu conferă o protecție absolută.

Boala, transmisă de anofeli, este produsă de 4 specii de *Plasmodium — vivax*, *falciparum*, *malariae* și *ovale* — diferite în parte între ele ca ciclu biologic, virulență, persistență, forme clinice, terapie și profilaxie. Cazurile rare de malarie din zonele eradicate sînt mai ales *„de import“*. Mult mai rar ele sînt *„induse“*—transmise prin transfuzii de sînge *(P. malariae* poate persista ani în sînge), sau în scop terapeutic *(P. vivax)*, *„introduse“* — transmise prin anofeli, de la cazuri „de import“, *„congenitale“* — transmise transplacentar *(P. malariae)*, sau *„indigene“* — acutizarea unor cazuri locale persistente.

Diagnosticul clinic prezumtiv este extrem de important pentru inițierea cercetării paraziților în sînge și aplicarea unei terapii la timp.

Orice boală febrilă inexplicabilă, apărută pînă la 1 an și mai mult după întoarcere, la o persoană care a călătorit în zone endemice, chiar dacă persoana a primit o chimioprofilaxie, precum și la persoanele care au primit transfuzii de sînge în ultimele 3 luni, trebuie suspectată de malarie.

Incubația este de 9 zile pentru *P. falciparum*, 2 săptămîni pentru *P. vivax* și *P. ovale* și 5 săptămîni pînă la 6—12 luni pentru *P. malariae*. Ea poate fi prelungită pe luni de o chimioprofilaxie parțial eficace care determină o parazitemie redusă. Ma-

laria cu *P. falciparum* apare foarte rar la peste 6 luni de la infectare.

Malaria necomplicată începe prin febră şi frisoane nesistematizate, însoţite de un sindrom infecţios general necaracteristic. După cîteva zile, apare periodicitatea febrilă caracterizată prin accese care încep cu frison de 20—60 de minute, urmat de hiperpirexie cu durată de 3—8 ore şi apoi de transpiraţii foarte abundente. În malaria produsă de *P. vivax* şi *P. ovale* accesele apar regulat la intervale de 48 de ore, în cea produsă de *P. malariae* la 72 de ore, iar în cea cu *P. falciparum* accesele sînt neregulat distanţate, ca şi în infecţiile mixte. Pe parcurs, apar frecvent: splenomegalie şi herpes labial, uneori hepatomegalie cu subicter, anemie, mai rar trombocitopenie, leucopenie. Netratat, primul episod durează 2—8 săptămîni, după care apar alte episoade asemănătoare, dar mai uşoare şi mai scurte, uneori doar o febră neexplicabilă după cîteva luni.

Malaria pernicioasă (gravă) este produsă aproape întotdeauna de *P. falciparum*, la persoane neimune la care se găseşte de obicei o parazitemie foarte mare. Ea poate evolua sub aspecte clinice variate, nesugestive, greu de diagnosticat prezumtiv în lipsa suspiciunii indicate de rezidenţa într-o zonă endemică. *Malaria cerebrală* este forma cea mai gravă. Ea are aspectul unei encefalite (confuzie, convulsii, paralizii, comă, moarte rapidă) produsă prin ocluzie şi hiperpermeabilizare vasculară cerebrală. *Febra bilioasă hemoglobinurică* apare mai ales în malaria cronică tratată cu chinină, dar şi în malaria primară acută. Ea este caracterizată printr-un sindrom hemolitic intens (icter, urini închise la culoare), cu deshidratare masivă, şoc, coagulare intravasculară diseminată şi insuficienţă renală acută mixtă. *Forma gastrointestinală* se manifestă prin dureri abdominale, diaree sanguinolentă, melenă, produse prin obstrucţie capilară splanhnică. *Forma pulmonară*, datorită obstrucţiei capilarelor pulmonare, şi asociată uneori precedentelor forme, se caracterizează prin tuse cu expectoraţie hemoptoică, insuficienţă respiratorie progresivă, ireductibilă şi prin infiltrat pulmonar difuz. *Malaria algidă* însoţeşte de obicei formele gastrointestinale. Bolnavul este afebril şi cu fenomene de colaps periferic (tegumente umede şi reci, hipotensiune arterială).

Malaria cronică este urmarea malariei netratate, mai ales a reinfecţiilor repetate produse în zonele endemice. Bolnavii sînt inapetenţi, slăbesc, fac edeme, anemie progresivă şi hepatosplenomegalie mare, iar copiii rămîn subdezvoltaţi.

P. malariae poate produce o *nefroză* de tip imunologic postglomerulonefritic care evoluează spre cronicizare.

Demonstrarea parazitului în sînge este principala metodă de diagnostic a malariei şi ea trebuie făcută „ţintit“, de urgenţă, în orice suspiciune. Se recoltează — din deget sau din lobul urechii — frotiuri şi picături groase corect executate, repetate de 2 ori pe zi, timp de 1—2 zile, fără tratament. Examinarea microscapică trebuie să fie suficient de lungă. Numărul cel mai mare de paraziţi este imediat după frison. Este foarte important pentru terapie şi prognostic precizarea speciei parazitului, precum şi intensitatea (indicele) parazitemiei. *P. falciparum* poate produce parazitemii foarte mari (100 000

—500 000/mmc, sau 5—10 hematii parazitate pe un cîmp microscopic, sau peste 10% din hematii sînt parazitate), fapt care indică un prognostic sever şi impune o terapie de mare urgenţă. Ceilalţi paraziţi produc parazitemii mai mici, de obicei sub 50 000/mmc.

Metodele serologice (imunofluorescenţa şi hemaglutinarea indirectă, precipitarea în gel) pun în evidenţă anticorpi care persistă 3—24 de ani după vindecare. Ele au valoare în aprecierea stării de imunitate şi depistarea eventualilor purtători din rîndul donatorilor de sînge.

Terapia malariei are obiective şi metode complexe care trebuie individualizate după etiologie, chimiosensibilitate, formă clinică, vîrstă şi gravitate. Chimioterapicele şi schemele utilizate sînt foarte variate (tabelul 16.I. şi tabelul 16.II.). La copiii peste 10—12 ani se dau dozele pentru adulţi, iar la cei mai mici, proporţional reduse. Clorochina, amodiachina şi primachina trebuie calculate ca *substanţă bază*, a cărei proporţie ponderală variază în funcţie de derivatul chimic. Ele trebuie aplicate imediat după diagnostic, urgenţa fiind maximă în cazul *P. falciparum*. În general, nu există un medicament antimalaric şi scheme de administrare ideale, dar unele sînt excelente.

Malaria necomplicată se tratează — indiferent de etiologie — cu schizontocide (atacă paraziţii eritrocitari), preferîndu-se 4-aminochinoleinele (clorochina, amodiachina) sau sulfamidele cu acţiune foarte prelungită asociate cu pirimetamina *(Fansidar, Antémal)*. În caz de eşec terapeutic, sau de suspiciune de rezistenţă a *P. falciparum* la clorochină (tulpini din Extremul Orient, America de Sud şi — recent — foarte rar din Africa), se administrează chinină sau *Fansidar*. Mult mai puţin utilizate sînt schizontocidele tip proguanil (faţă de care există tulpini de *P. falciparum* rezistente în Africa şi Asia) şi mepacrina.

În toate cazurile, cu excepţia aceluia al *P. falciparum*, se previn recăderile (recrudescenţele) prin chimioterapice active pe formele exoeritrocitare: pirimetamină sau/şi 8-aminochinoleine (primachină, *Pamaquine*), medicamente care sînt şi gametocide, făcînd bolnavul neinfecţios pentru anofeli.

Malaria pernicioasă, mai ales *forma cerebrală*, trebuie tratate de maximă urgenţă deoarece, după intrarea bolnavului în comă, şansele de vindecare sînt minime.

Cazurile cu vărsături, dar cu o stare generală încă acceptabilă, se pot trata cu clorochin intramuscular/intravenos (se evită la copii), cu *Fansidar* intramuscular sau — în caz de suspectare a rezistenţei la clorochin — cu chinină dihidroclorică în perfuzie intravenoasă lentă (25—50 picături/minut), diluînd-o 1mg/ml în soluţie salină izotonică sau glucoză 5%.

Cazurile precomatoase sau comatoase se tratează obligatoriu cu chinină în perfuzii intravenoase. Recent s-au obţinut rezultate încurajatoare şi cu *Fansidar* administrat intramuscular. În febra bilioasă hemoglobinurică nu se foloseşte chinina, mai ales la bărbaţii cu deficit de 6-glucozofosfatdehidrogenază.

În plus, se adaugă întotdeauna un tratament nespecific complex. Se face o hidratare suficientă parenterală, apoi orală, se combate agregarea hematiilor cu perfuzii de *Dextran—40*, edemul cerebral cu hemisuccinat de hidrocortizon şi eventual furosemid intravenos (poate

Principalele medicamente folosite

Grupa	Chimioterapicul (D.C.I.)	Derivatul chimic (sarea)	Denumirea comercială	Forma			
				Tablete		Injectabil	
				Total (mg)	Bază (mg)	Cantitate (mg)	Cale
4-aminochinoleine	Clorochin	sulfat	*Nivaquine*	200	150	225 bază/fiolă	i.m., i.v.
		difosfat	*Avloclor, Rezochin, Aralen, Delagil*	250	150	150 bază/fiolă	i.m., i.v.
	Hidroxiclorochin	sulfat	*Plaquenil*	200	155		
	Amodiachin	clorhidrat	*Camoquine, Flavoquin*	250	150		
8-aminochinoleine	Primachin	fosfat	*Primaquin*	13,1 sau 26,3	7,5 sau 15	—	—
Pirimetamină		—	*Daraprim, Erbaprenalina, Malocide*	25 sau 50	—	—	—
Sulfamide în asociaţii	Sulfametoxin + pirimetamină		*Fansidar*	500+ 25	—	500+ 25/fiolă	i.m.
	Sulfalen + pirimetamină		*Antémal*	500+ 25	—		
Chinină		sulfat/ clorhidrat		250 sau 500			
		diclorhidrat		—		300/ml	perfuzie lentă i.v.

Tabelul 16.1.

în terapia şi profilaxia malariei

Doza/24 ore (mg bază)			Acţiune pe formele parazitare			Rezistenţa (specia şi zona geografică)	Observaţii, utilizare
Adulţi		Copii	asexuate eritrocitare (schizontocide)	pre- şi exoeritrocitare	sexuate (gametocide)		
Terapie	Profilaxie						
900, apoi 300	300 × 1—2/săptămînă	3—4(51)/kilocorp	+++	—	+++ pe *V*,*M*,*O*	*F*. Asia, America de Sud (Africa?)	Terapie, profilaxie. Parenteral, este periculos la copii.
idem	idem	idem					
idem	idem	idem					
idem	idem	idem					
—	15	3—7—15 (după vîrstă)	±	+++	+++ (şi pe *F*)		Profilaxie a recăderilor în *V*,*M*,*O*- Contraindicat în caz de hemoliză.
25—50	25—50 odată/săptămînă	6—12 (după vîrstă)	+	++	+++	*F*. Asia, Pacific, America de Sud, Africa	Profilaxie, terapie. Rezistenţă încrucişată cu proguanilul.
1—1,5 g doză unică	1 g la 2 săptămîni	20—25/kilocorp doză unică	++	++	+++	*F*. Africa	Terapie, profilaxie. De obicei, activ pe *F* rezistent la clorochin. Contraindicate în caz de hemoliză.
idem	idem	idem					
1—2 g, în 4—6 doze		300—1 000 (20 mg/kilocorp)	+++	—	+++ pe *V*,*M*,*O*		Terapie (forme grave sau rezistente la clorochin). Contraindicată în caz de hemoliză.
1 g							

Grupa	Chimioterapicul (D.C.I.)	Derivatul chimic (sarea)	Denumirea comercială	Forma			
				Tablete		Injectabil	
				Total (mg)	Bază (mg)	Cantitate (mg)	Cale
Biguanide	Proguanil	—	*Paludrin, Chloriguane, Chlorguanid, Bigumal, Palusil*	100 sau 25	—	—	—
	Clorproguanil	—	*Lapudrine*	20	—	—	—
	Cicloguanil embonat (pamoat)	—	*Camolar*	—	—	140/ml (uleios)	i.m.
Acridine	Mepacrin	—	*Mepacrin, Atebrin, Acrihin, Quinacrine*	100	—	—	—

Legendă: F = *P. falciparum*, V = *P. vivax*, M = *P. malariae*, O = *P. ovale*

produce uneori moartea!), coagularea intravasculară diseminată cu heparină administrată intravenos continuu, sau la 4 ore interval, insuficiența respiratorie cu oxigenoterapie și eventual cu ventilație asistată, șocul și insuficiența renală acută prin umplerea patului vascular și furosemid intravenos 400mg × 2—3 (la nevoie cu exsanguinotransfuzie sau hemodializă), hiperpirexia prin învelișuri umede. Se administrează vasodilatatoare cerebrale (*Hydergin, Redergin, Dh-ergotoxin, Complamin*). În hemoragii importante, se aplică transfuzii de sînge proaspăt. Anemia se tratează cu preparate de fier.

Nefroza malarică se tratează satisfăcător cu antimalarice și medicamente imunosupresive. Ea nu răspunde la terapia corticosteroidă.

Profilaxia malariei se face prin combaterea anofelilor cu insecticide remanente, prevenirea înțepăturilor prin insecticide rapide (piretru), îmbrăcăminte protectoare, plase la ferestre, insectifuge (dimetilftalat). Există perspective promițătoare pentru crearea unui vaccin. Cazurile de malarie se declară telefonic. Foștii bolnavi sînt eliminați din rîndul donatorilor de sînge.

Chimioprofilaxia se folosește pentru persoanele deplasate temporar, chiar pentru foarte scurt timp, în zone malarigene. Protecția se poate obține cu medicamente profilactice (proguanil,

(continuare) *Tabelul 16.I.*

Doza/24 ore (mg bază)			Acţiune pe formele parazitare			Rezistenţa (specia şi zona geografică)	Observaţii, utilizare
Adulţi		Copii	asexuate eritrocitare (schizontocide)	pre- şi exoeritrocitare	sexuate (gametocide)		
Terapie	Profilaxie						
300	300/săptămînă	—	+	++	—	*F.* Asia, Africa	Profilaxie. Rezistenţă încrucişată cu pirimetamina.
—	20/săptămînă						
—	2,5 ml la 3—4 (6) luni	5 mg/kilocorp la 3—4 (6) luni	+	+++	—	*F.* Asia, Africa	Profilactic depozit.
300	—	corespunzător, mai puţin	+++	—	+++ pe *V,M,O*		Terapie. Contraindicat la copiii, mai ales sub 2 ani. Foarte rar utilizat actualmente.

pirimetamină), sau cu tratamente „supresive“ (de obicei clorochin) (tabelul 16.III.).

Administrarea chimioprofilaxiei trebuie să înceapă cu 10 zile înainte de expunere şi se continuă foarte regulat (zilnic, sau în zile fixe ale săptămînii) în tot cursul ei, continuînd încă 4 (preferabil 6—8) săptămîni de la ieşirea din zona malarigenă. Medicamentele se iau după mese şi cu lichide, pentru ameliorarea toleranţei digestive (mai ales pentru clorochină/amodiachină).

Chimioprofilaxia corect aplicată previne imensa majoritate a malariei produsă de *P. falciparum*, dar fără terminarea profilaxiei cu primachină, nu împiedică apariţia tardivă (după săptămîni, luni sau chiar ani după întreruperea ei), a bolii — în general sub o formă benignă — produsă de celelalte specii.

Dozele şi frecvenţa administrării vor fi în general mai mici în zonele în care există doar *P. vivax*, dar ele vor fi maxime în zonele în care domină *P. falciparum*.

Dozele indicate pentru copii sînt orientative, trebuind adaptate şi după greutate şi starea generală. Sugarii şi copiii mici vor primi de preferinţă chimioterapicele sub formă de siropuri aromatizate sau tablete pulverizate care vor fi amestecate cu lapte sau alte alimente.

Tabelul 16.11.

Chimioterapia malariei — scheme

Forma clinică	Etiologia	Chimioterapicu	Calea de administrare	Schema (mg)	Observații
Malaria necomplicată	*P. falciparum* (foarte probabil și celelalte)	*Fansidar*	p.o.	Adulți: 1 000—1 500, doză unică Copii: 20—25/kilocorp, doză unică	
	Oricare, cu excepția *P. falciparum* rezistent	Clorochin/amodiachin (bază)	p.o.	Prima doză / După 6 ore / Ziua a 2-a / Ziua a 3-a Adulți: 600 / 300 / 300 / 300 Copii: <1 an 75 / 37,5 / 37,5 / 37,5 1—2 ani 107 / 37,5 / 75 / 75 2—3 ani 150 / 75 / 75 / 75 4—5 ani 225 / 75 / 75 / 75 6—7 ani 300 / 150 / 150 / 150 8—12 ani 450 / 225 / 225 / 225	
	Pentru *P. vivax*, *malariae* și *ovale* se adaugă pentru profilaxia recăderilor (și pentru distrugerea gametociților)	Primachin (bază) sau/și	p.o.	Adulți: 15 Copii: 1—4 ani 2,5 5—8 ani 5 9—14 ani 10 } pe 24 ore, timp de 14 zile	La copiii foarte mici se adaugă primachin doar după împlinirea vîrstei de 1 an
		Pirimetamin	p.o.	Adulți: 25—50, o dată pe săptămînă, timp de cîteva săptămîni Copii: 6,2—12,5 o dată pe săptămînă, timp de cîteva săptămîni	
	P. falciparum rezistent la clorochin	Chinină urmată de/sau	p.o.	Adulți: 2 000 Copii: < 1 an 250 1—3 ani 437 3—6 ani 625 6—12 ani 1 000 } pe 24 ore, timp de 10 zile	La copii chinina poate fi dozată și 20 mg/kilocorp/24 ore
		Fansidar	p.o.	Dozele unice obișnuite (eventual repetate după 7—10 zile)	

Malaria gravă (vărsături, dar stare generală încă nealterată profund)	Aproape întotdeauna *P. falciparum*	Clorochin sau	i.m. sau perfuzie i.v. în soluție izotonică salină/glucozată, p.o.	Prima și eventual a 2-a administrare se face i.m. (pînă la oprirea vărsăturilor), apoi p.o. în dozele totale obișnuite (fără a include dozele injectate, eventual)	Parenteral, poate fi periculos la copii. În orice caz nu se administrează i.m. mai mult de 5 mg/kilocorp
		Fansidar	i.m.	Dozele obișnuite (o singură administrare)	
Malaria foarte gravă (precomă /comă/stare generală foarte alterată/nu răspunde la clorochin)	*P. falciparum*	Chinină dihidroclorică preferabil urmat de	i.v. în perfuzie lentă (1—6 ore), în soluții izotone saline/glucozate	Adulți: 600 în 500 ml, repetat dacă nu se ameliorează în primele 8 ore de la terminarea perfuziei. Se continuă *per os*, după ameliorare, 10 zile Copii: 10 ml/kilocorp, diluat 1 mg/ml în glucoză 5%, repetat la nevoie după 12 ore. Se continuă, *per os*, după ameliorare, 10 zile	Se adaugă: rehidratare parenterală, hemisuccinat de hidrocortizon, heparină, dextran 40, deșocare, furosemid, învelișuri reci, transfuzii de sînge, hemodializă etc. Chinina i.v. poate produce hipotensiune arterială, convulsii, hemoliză. Nu se administrează chinina i.m. Recent s-au obținut rezultate încurajatoare, insuficient controlate încă, numai cu *Fansidar* i.m.
		Fansidar	p.o.	Dozele obișnuite, după terminarea tratamentului cu chinină	

Tabelul 16.III.

Chimioprofilaxia malariei

Chimioterapicul	Doza (mg/24 ore)	Ritmul	Observaţii
Proguanil	Adulţi: 100 Copii: <1 an 25—50 1—4 ani 50 5—8 ani 75 9—12 ani 100	Zilnic În zone foarte impaludate (mai ales Africa tropicală) adulţii vor lua 200 mg zilnic	Indicat mai ales pentru profilaxii foarte prelungite (ani) În zonele cu *P. falciparum* rezistent se asociază *Fansidar*
Pirimetamin	Adulţi: 25—50 Copii: <1 an 6,25 1—4 ani 6,25—12,5 5—8 ani 12,5 9—12 ani 12,5—25	O dată pe săptămînă	Indicat mai ales pentru profilaxii foarte prelungite (ani) În zonele cu *P. falciparum* rezistent se asociază *Fansidar*
Clorochin (bază)	Adulţi: 300 Copii: <1 an 37,5—50 1—4 ani 50—100 5—8 ani 150—200 9—12 ani 200—300	O dată pe săptămînă În zone foarte impaludate adulţii vor lua 300 mg de 2 ori pe săptămînă sau — mai bine — 100 mg zilnic	Prizele se fac după mese. Cînd se atinge un total de 100 g (o profilaxie continuă zilnic de $2^1/_2$—3 ani) apare riscul de retinopatie În zonele cu *P. falciparum* rezistent se asociază *Fansidar*
Amodiachin (bază)	Ca la Clorochin	O dată pe săptămînă În zone foarte impaludate adulţii vor lua 300 mg de 2 ori pe săptămînă, sau 200 mg de 3 ori pe săptămînă	
Fansidar, Antémal	Adulţi neimuni: 500 sau 1 000 Adulţi semiimuni: 1 000—1 500 Copii: 20—25/kilocorp	La o săptămînă La 2 săptămîni La 4 săptămîni La 2 săptămîni	Indicat pentru profilaxii scurte, mai ales în zonele cu *P. falciparum* rezistent la clorochin
Cicloguanil embonat (pamoat)	Adulţi: 2,5 ml i.m. profund	La fiecare 3—4 luni	Încă insuficient experimentat

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bruce-Chwatt L. J. — De malariae morbo orbiter dicta, Lancet, 1970, *2*, 143.
Bruce-Chwatt L. J. — Malaria epidemiology, Brit. med. J., 1971, *2*, 91.
Bruce-Chwatt L. J., Southgate B. A., Draper C. C. — Malaria in the United Kingdom, Brit. med. J., 1974, *2*, 707.
Draper C. C. — Malaria. Laboratory diagnosis, Brit. med. J., 1971, *2*, 93.
Groussin P., Avril J., Dupin M. — Paludisme transfuzionnel. Intérêt du sérodiagnostic de dépistage, Sem. Hôp. Paris., 1973, *49*, 2 305.
Heineman H. S. — The clinical syndrome of malaria in the United States. A current review of diagnosis and treatment for american physicians, Arch. int. Med., 1972, *129*, 607.
* * * — Information on malaria risk for international travellers. Second edition, W. H. O. Wkly epidem. Rec., 1976, *51*, 181.
Peters W. — Malaria. Chemoprophylaxis and chemotherapy, Brit. med. J., 1971, *2*, 95.
Smitskamp H., Wolthuis F. H. — New concepts in treatment of malignant tertiar malaria with cerebral involvement, Brit. med. J., 1971, *1*, 714.
* * * — Treatment of severe cases of malaria due to P. falciform, W.H.O. Wkly epidem. Rec., 1976, *51*, 386.

16.4. HOLERA

Holera este o diaree acută foarte gravă produsă de *Vibrio cholerae* care se multiplică în intestinul subțire. Manifestări clinice asemănătoare sînt produse de cele două biotipuri, *V. cholerae* clasic și *V. El Tor*, acesta din urmă fiind actualmente în extindere din zona endemică clasică asiatică către Orientul Mijlociu, Africa și chiar Europa. Fiecare biotip are mai multe serotipuri. Subgrupa I (cu serotipurile Inaba, Ogawa și Hikojima) conține vibrionii patogeni, în timp ce subgrupele II—VI cuprind doar puține tulpini patogene. În materiile fecale și apele de suprafață se pot găsi vibrioni neaglutinabili (NAG sau neholerici), foarte asemănători biochimic cu *V. cholerae*, dar considerați nepatogeni.

Boala este produsă de enterotoxina holerică termolabilă care stimulează adenilciclaza din celulele epiteliale intestinale, cu creșterea adenozinmonofosfatului ciclic intracelular care produce o diaree cu lichid aproape izoton, cu Cl și Na ușor mai scăzuți decît în plasmă, bicarbonați de 2 ori mai mulți decît în plasmă și potasiu de 3—5 ori mai mult decît în plasmă. Rezultatul este producerea de șoc hipovolemic, acidoză metabolică și hipopotasemie rapid progresive.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția bruscă — după o incubație de 6—48 ore—a unei diaree foarte abundente, la început fecaloidă, apoi cu scaune apoase cu aspectul apei de orez, ulterior cu mici flocoane. De obicei durerile abdominale lipsesc sau sînt ușoare. Vărsăturile (fără grețuri), care uneori precedă diareea, se asociază de obicei ulterior și sînt de același aspect ca și scaunele. Se ajunge rapid la o deperdiție de mai mulți litri de lichide, cu deshidratare izotonă foarte accentuată: astenie extremă, facies supt, orbite și abdomen excavat, tegumente flaște sau încrețite, reci și umede, crampe musculare accentuate, tahipnee, tahicardie, colaps periferic, anurie, toate caracteristice *stadiului algid.* Bolnavul este hipotermic periferic (34—35°C), dar uneori hipertermic rectal. Moartea se produce — prin șoc hipovolemic — în 2—30 de ore de la început, în cazurile grave. Cazurile mai ușoare intră rapid în convalescență. Alteori boala trece printr-un *stadiu reactiv* febril, fie scurt și ușor, fie semănînd cu febra tifoidă, sau hiperpiretic în cazurile grave — întotdeauna

Aprecierea clinică şi terapia pierderilor hidro

Gradul deshidratării	Criterii clinice de apreciere a deshidratării						
	sete	turgor scăzut	puls	tensiune arterială	diureză	altele	pierdere din greutatea medie
Uşoară	+	+	slab, rapid	scăzută	păstrată	—	5%
Moderată	+++	++	foarte slab, rapid	scăzută postural	oligurie	—	7—8%
Gravă	(++)	+++	foarte slab sau absent	prăbuşită	anurie	crampe musculare, ochi înfundaţi, fontanele deprimate (sugari), extremităţi reci, cianotice, şoc (colaps algid), stupoare comă	10—11%

mortal. Boala durează în total 1—7 zile. Ea se poate complica cu insuficienţă renală acută organică, suprainfecţii bacteriene, gangrene. Există şi forme uşoare, atipice, produse mai ales de biotipul *El Tor*.

Criteriul epidemiologic (întoarcerea dintr-o regiune endemică) are importanţă foarte mare pentru diagnostic.

Aprecierea iniţială a gradului deshidratării, extrem de important pentru individualizarea terapiei substitutive, se face prin criterii clinice şi cîntărirea bolnavului (tabelul 16.IV.). Pierderile ulterioare se apreciază prin colectarea cantitativă a scaunelor, culcînd bolnavul pe o saltea prevăzută cu o gaură şi un recipient pus sub pat.

Tabelul 16.IV.

electrolitice în holeră (schemă orientativă)

Terapie de rehidratare							
Necesar inițial (în primele 2—3 ore)				Necesar de întreținere (pe oră)			
intravenos		per os		intravenos		per os	
adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)
—	—	3 500 (750—1 000/oră, sau 15/kilocorp/oră)	50 (125—500/ oră, sau 15—20/ kilocorp/oră)	—	—	pierderile prin scaune × 1,5	
eventual (în caz de vărsături) în volumele folosite *per os*		4 000—5 000 (1 000—1 200/oră, sau 25/kilocorp/oră)	80 (200—600/ oră sau 30—40 ml/kilocorp/oră)	—	—	700—900 primele 4—6 ore, apoi	150—250 primele 4—6 ore, apoi
						pierderile prin scaune şi vărsături × 1,5	
5 000—7 000 (40% foarte rapid, 60% în următoarele 2—3 ore)	100—110 (40% în prima oră, 60% în următoarele 4—5 ore)	—	—	la nevoie (5—10% din cazuri), în volumele folosite *per os*		1 000—1 200 în primele 6 ore, apoi	200—400 în primele 6 ore, apoi
sub control de laborator şi al presiunii venoase centrale, cînd este posibil						pierderile prin scaune şi vărsături × 1,5	

Investigațiile nespecifice de laborator, repetate, permit aprecierea mai exactă a pierderilor hidroelectrolitice şi conducerea rehidratării masive. Se poate face determinarea simplă a greutății specifice a plasmei cu un set de etaloane de sulfat de cupru de diverse concentrații (metoda Van Slyke, foarte utilă în epidemii). În cazurile sporadice, cînd există posibilități tehnice mai largi — se face determinarea hematocritului şi dozarea proteinemiei (pentru aprecierea hemoconcentrației), precum şi determinarea echilibrului acidobazic.

Diagnosticul etiologic se face rapid prin inocularea unor tampoane rectale sau a scaunelor pe *medii de îmbogățire* (apă peptonată alcalină — ph 8,4), cu examinare microscopică a culturilor

după 8 ore de incubare la 35°C. Inocularea se poate face şi direct pe *medii solide neselective* — TGA (agar-gelatină taurocolat) sau geloză nutritivă — sau pe *medii selective*—TTGA (agar-gelatină-telurit-taurocolat), sau TCBS (agar-săruri biliare-citrat-tiosulfat-sucroză). Urmează identificarea serologică. La nevoie, transportul şi conservarea simplă a materiilor fecale se pot face prin îmbibare pe benzi de hîrtie de filtru, introduse în pungi de plastic dezaerate.

Examinarea directă a scaunului în preparat umed poate evidenţia vibrioni cu motilitate rapidă.

Terapia de bază este patogenică, constînd în corectarea şocului hipovolemic şi a pierderilor progresive de bicarbonaţi, potasiu şi sodiu. Diversele soluţii folosite au aproximativ aceeaşi compoziţie, uşor diferită pentru copil. Calea şi ritmul de administrare sînt alese în funcţie de gradul deshidratării. Prima etapă este a *corectării dezechilibrelor iniţiale*, iar a doua a *întreţinerii corectării pierderilor care continuă să se producă*. Pentru orientare, se folosesc unele scheme (tabelul 16. IV.).

Calea orală, eventual prin sondă nazogastrică, este folosită la toţi bolnavii care nu vomită, ea putînd înlocui complet sau reduce simţitor necesarul de aport parenteral de apă şi electroliţi. Resorbţia intestinală a sodiului şi potasiului este potenţată de glucoză. Se folosesc diverse soluţii saline-glucozate izotone care se prepară — în epidemii — din amestecuri de pulberi cîntărite anterior în pachete bine închise şi dizolvate extemporaneu în cîte 1 litru apă fiartă şi răcită la 45°C (tabelul 16.V.). Copiii au pierderi mai mari de potasiu şi mai mici de sodiu şi bicarbonaţi, fapt care necesită corectarea lichidului de înlocuire în acest sens.

Calea intravenoasă este indispensabilă în formele cu deshidratare gravă, precum şi în acelea cu vărsături, pînă la încetarea acestora. Se folosesc diverse soluţii complexe sterile (tabelul 16.V.). Soluţia clorurosodică izotonică este utilizată singură doar la mare nevoie, avînd grijă să se corecteze acidoza şi pierderile de potasiu prin soluţii administrate *per os* (citrat de potasiu, 10%, 15 ml pentru adulţi şi pentru copii 1 ml/kilocorp de 3—4 ori/24 ore).

Ritmul perfuziei venoase este foarte rapid la început (50—100 ml/minut la adulţi), prin două ace groase, urmărindu-se corectarea şocului în primele 15 minute, şi a acidozei în primele 3 ore. Cantităţile de lichid necesare se apreciază iniţial clinic, după gradul deshidratării, şi apoi după răspunsul clinic sau — mai bine, cînd se poate — prin determinarea hematocritului, a densităţii plasmei, a proteinemiei şi/sau a presiunii venoase centrale pentru evitarea hipo/hiperhidratării. Cantităţile totale de lichid necesare în primele 24 de ore sînt de 7—12 l pentru adulţi. După revenirea pulsului şi ameliorarea stării generale se menţine aportul parenteral şi /sau oral de lichide, în volum egal cu cantitatea de lichide pierdute, la care se adaugă 500 ml/24 ore pentru adulţi (sau volumul pierderilor × 1,5). Corectarea la timp a dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice scade mortalitatea sub 1%.

Antibioticele au o importanţă secundară fiind ineficace singure. Ele scad necesarul de lichide — prin atenuarea şi scurtarea diareei — şi sterilizează în 1—2 zile scaunele de *V. cholerae*. Se folosesc, pe timp de 3—5 zile, tetraciclină 2 g/24 ore pentru adulţi şi 50 mg/

Tabelul 16.V.

Compoziția electrolitică (la 1 l) a pierderilor intestinale (și prin vărsături) și a soluțiilor de înlocuire în holeră

Electroliți	Na^+				K^+				HCO_3^- (sau acetat, sau lactat)							Cl^-		Glucoză				Observații
	Adulți		Copii		Adulți		Copii		Adulți				Copii			Adulți	Copii	Adulți		Copii		
	mEq	NaCl (g)	mEq	NaCl (g)	mEq	KCl (g)	mEq	KCl (g)**	mEq	*Bicarbonat Na(g)	**Acetat Na(g)	**Lactat Na(g)	mEq	*Bicarbonat Na(g)	**Acetat Na(g)	mEq	mEq	mM	g	mM	g	
Scaunele	135		97—105		15		25		45				30—32			100	74—90	—	—	—	—	
Soluție per orală	116	4	116	4	20	1,5	25	1,8	48	4	6,5	5,4	48	4	6,5	89	89	110	20	110	20	Cîntărite în pachețele
Soluții intravenoase Soluție 5-4-1	134	5	134	5	13	1	13	1	48	4			48	4		99	99				10—30	
Soluție Ringer lactată	131		131		5		5		29				29			111	111				30	
Clorură de sodiu 9‰ 2 părți + Bicarbonat de sodiu 13,9‰ 1 parte sau Lactat de sodiu 18,7‰ 1 parte	154		154						51				51			103	103				30	La copii se adaugă KCl per os
Soluție pentru diaree	118	4	118	4	13	1	13	1	48	4	6,5	5,4	48	4	6,5	83	83	50	8	165	30	

* Soluțiile cu bicarbonat de sodiu trebuie folosite curînd după preparare, din cauza instabilității lor (2 zile)
** În loc de bicarbonat de sodiu, se poate folosi lactat de sodiu, sau — mai bine — acetat de sodiu, care este mai stabil (4—5 zile).

kilocorp/24 ore pentru copii, cloramfenicol în aceleași doze (ambele la nevoie intravenos la început) sau cotrimoxazol 2 g/24 ore la adult. Furazolidonul dă rezultate mai slabe.

Profilaxia se face prin declararea telefonică, izolarea bolnavului, eliberarea sa după 3 coproculturi negative în convalescență, carantinarea și eventuala tratare a contacților, depistarea și sterilizarea purtătorilor (cu cotrimoxazol, streptomicină *per os*, furazolidon, administrate 24 de ore). Uneori este utilă chimioprofilaxia de masă, scurtă. Principalele metode profilactice sînt însă măsurile de sanitație și fierberea apei. Vaccinarea cu vaccinuri inactivate, 2 injecții subcutanate la interval de o lună, conferă o protecție de 3—4 (6) luni în 40—80% din cazuri. Ea nu limitează incidența purtătorilor și deci răspîndirea bolii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Angelescu M. — Tratamentul holerei, Viața med., 1974, *21*, 543.
Cash R. A. și colab. — Rapid correction of acidosis and dehydration of cholera with oral electrolyte and glucose solution, Lancet, 1970, *2*, 549.
Griffith L. C. S., Fresh J. W., Watten R. H., Hillaroman M. P. — Electrolyte replacement in paediatric cholera, Lancet, 1967, *1*, 1 197.
Nalin D. R., Cash R. A., Islam R., Molla M., Phillips R. A. — Oral maintenance therapy for cholera in adults, Lancet, 1968, *2*, 370.
Păun L. — Tratamentul actual al holerei, Viața med., 1975, *22*, 4, 10.
Tudor V., Strat I. — Variola, holera, Ed. militară, București, 1970.

16.5. VARIOLA

Variola, boală epidemică contagioasă și gravă, produsă de *Poxvirus variolae* și transmisă aerogen și cutanat, se află actualmente pe cale de eradicare, mai existînd pe glob doar cîteva mici focare în Somalia. Cum însă pînă la confirmarea eradicării totale se consideră necesară o perioadă de 4—6 ani de la dispariția ultimului caz, mai există încă posibilități foarte reduse de extindere a bolii în afara zonei endemice. Rezervorul unic de virus este omul. Virusul *Monkeypox* (variola maimuțelor din captivitate) produce rare îmbolnăviri umane, uneori mortale — cu cale de transmitere încă obscură — care doar excepțional produc contagiuni interumane în Africa, fără legătură cu variola.

Boala poate îmbrăca trei aspecte clinice principale: *variola major*, cu mortalitate de 15—40%, existentă în Africa (și anterior în Asia), *variola minor* (alastrimul) cu mortalitate mai mică de 1%, existentă anterior în America de Sud și Africa de Sud și variola intermediară cu mortalitate de 5—15%, existentă anterior în Africa de Est și Indonezia.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe existența unei boli febrile grave, eruptive, la o persoană care a avut contact infectant cu 10-14 zile în urmă. Contactul poate fi *direct* cu un bolnav tipic, contagios din ultima zi a perioadei preeruptive pînă la căderea crustelor, sau cu un bolnav parțial imun, la care erupția este atenuată, atipică sau chiar absentă, boala manifestîndu-se preponderent prin febră. Contactul infectant poate fi și *indirect* — cu obiecte contaminate pe care virusul rezistă luni! *Un grad mare de suspectare este prima și principala etapă a diagnosticului.*

Boala începe brusc printr-o *fază prodromală* caracterizată printr-un sindrom infecțios general, cu febră, lomb-

algii și cefalee accentuată, vărsături, uneori convulsii la copii și cîteodată o erupție necaracteristică, tranzitorie. După 2-4 zile, febra și fenomenele generale se atenuează și se instalează *perioada de stare* caracterizată printr-un *enantem* (ulcerații bucale dureroase, disfonie, tuse) și un *exantem* care apare într-o ordine tipică: pe față, încheieturile pumnilor, antebrațe, trunchi, membrele inferioare — distal, palme și plante, cruțînd în mare măsură axilele. Elementele sînt distribuite preponderent pe față și extremități, centrifug, fiind mai puține pe zonele bine vascularizate și pe trunchi. Ele sînt la început macule care se transformă în cîteva ore în papule dure, iar după 3—4 zile în vezicule cu diametrul de 5—6 mm, cu halou congestiv, dure, profund situate, dureroase. În zilele următoare, conținutul lor clar se tulbură. Maximum de gravitate a bolii, direct proporțional cu intensitatea erupției, este atins în ziua 7—9 de la început. În zilele următoare pustulele se rup, se suprainfectează bacterian, se ombilichează, apoi se usucă, formînd cruste care cad în circa 3 săptămîni, lăsînd cicatrice definitive. În tot cursul evoluției, elementele au toate același aspect și vîrstă pe o anumită regiune, putînd însă exista ușoare diferențe pe regiuni tegumentare diferite. Boala poate fi confundată cu varicela severă și cu vaccina generalizată.

Există diferite *forme clinice. La persoanele parțial imune* prin vaccinare îndepărtată, boala are aceeași incubație, dar o erupție mult atenuată, uneori absentă. *Variola primar hemoragică* poate apărea și la vaccinați, este mai frecventă la gravide și se caracterizează printr-o evoluție întotdeauna mortală, cu viremie foarte mare, hemoragii grave multiple de la început și absența erupției. În *variola secundar hemoragică*, hemoragiile apar mai tîrziu, iar mortalitatea este de 70—90%. La *persoanele frecvent vaccinate* (personal sanitar) boala poate evolua ușor, fără erupție, doar cu febră și faringită, dar uneori și sub formă toxică. În general, diagnosticul este greu în variola cu erupție modificată și în formele hipertoxice lipsite de erupție.

Complicațiile cele mai frecvente sînt suprainfectările bacteriene (impetiginizare, pneumonii, septicemii etc.). Doar rar ele sînt produse de virusul variolei (osteomielită, laringită, encefalită, nevrită etc.).

Investigațiile nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul.

Etiologia trebuie precizată de urgență prin *evidențierea virusului sau a antigenului* său în elementele eruptive (sau în sînge). Produsele sînt trimise la laborator în tuburi de sticlă închise la flacără, bine protejate de spargere accidentală. *Metodele de elecție* combinate sînt: microscopia electronică, precipitarea în gel de agar (rezultate în 6 ore) și cultivarea pe membrana corioalantoidiană a ouălor de găină sau pe culturi de țesuturi (rezultate în 3 zile). *Alte metode de diagnostic* sînt: evidențierea pe frotiuri colorate a corpusculilor Paschen, colorarea imunofluorescentă (rezultate în 1—2 ore), depistarea virusului prin reacția de fixare a complementului (rezultate în 24 de ore) și proba Paul (inoculare pe corneea de iepure, rezultate în 2—3 zile). Metodele imunologice nu pot diferenția variola de vaccină, din cauza identității antigenice, diferențiere care este posibilă numai prin culturi.

Lipsa celulelor gigante în vezicule exclude infecţiile cu herpesvirusuri, dar nu infecţia vaccinală.

Reacţiile serologice (fixarea complementului, testul de neutralizare, hemaglutinoinhibarea) au o utilizare redusă, deoarece se pozitivează după o săptămînă şi sînt greu de interpretat la vaccinaţi.

Terapie specifică nu există. Se hidratează şi se alimentează bolnavii, se previn prin măsuri de igienă şi se tratează cu antibiotice complicaţiile bacteriene.

Profilaxia se face prin izolarea urgentă strictă şi declararea telefonică a bolnavilor şi suspecţilor şi prin carantinarea timp de 21 de zile a contacţilor. Vaccinarea antivariolică (vezi cap. Vaccina şi vaccinarea antivariolică) — nu mai veche de 1 an — conferă o protecţie foarte bună, iar mai veche de atît atenuează boala, dar o face mai greu diagnosticabilă. În primele zile ale incubaţiei, vaccinarea, imunoglobulinele umane specifice antivaccinale (0,3 ml/kilocorp) şi metilizatintiosemicarbazona (metisazon, *Marboran)* pot preveni/ atenua boala. Metisazona — la adulţi 6 g, la copii de 3—10 ani 3 g, şi la cei mai mici de 3 ani 1,5 g/24 ore, administrată oral în două prize zilnice — conferă protecţie pe timpul administrării. Ea este indicată la contacţii nevaccinaţi (poate produce greţuri şi vărsături), mai bine asociată cu vaccinarea imediată, eventual şi cu administrarea de imunoglobuline antivaccinale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Balş M., Căruntu Fl. — Contribuţii la diagnosticul rapid prin imunofluorescenţă al infecţiei şi imunităţii în variolă-vaccină, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1965, *16*, 211.

Christie A. B. — Smallpox, Brit. med. J., 1973, *2*, 539.

Herrlich A. — Die Pocken und ihre Abwehr, Med. Prisma, 1969, Nr. 4.

* * *— Monkeypox virus infections, W.H.O. Wkly epidem. Rec., 1977, *52*, 16.

Parry W. H. — Control of smallpox, Lancet, 1973, *2*, 989.

Tudor V., Strati I. — Variola, holera. Ed. militară, Bucureşti, 1970.

16.6. VACCINA ŞI VACCINAREA ANTIVARIOLICĂ

Vaccina este o infecţie produsă de *Poxvirus officinalis*, agent identic din punct de vedere antigenic cu *Poxvirus variolae*, motiv pentru care este folosit în vaccinarea antivariolică, principala măsură profilactică şi de eradicare a variolei.

De cele mai multe ori infecţia vaccinală evoluează localizat, benign, în urma vaccinării antivariolice sau a contactului cu vaccinaţii. Rareori infecţia se generalizează, luînd o evoluţie gravă.

Vaccinurile antivariolice sînt de obicei *vii*, cu virulenţa variată: limfa vaccinală clasică, vaccinurile preparate pe culturi de ţesuturi sau pe ouă embrionate, vaccinurile atenuate Rivers-PDN, Elastree etc. Există şi vaccinuri *inactivate* care se utilizează doar pentru profilaxia encefalitei postvaccinale. Tehnica vaccinării este variată: presiuni multiple, scarificare superficială etc.

Diagnosticul. Vaccina localizată evoluează variat în funcţie de gradul individual de imunitate cutanată şi generală.

Vaccina primară (la persoane neimune) apare la 3 zile după inoculare sub forma unui eritem pruriginos local. În ziua a 4-a se formează una sau cî-

teva papule mici, care în ziua a 5-a—a 6-a se transformă în vezicule cu conținut clar. Dezvoltarea maximă este atinsă după ziua a 7-a. În ziua a 8-a—a 11-a apare un halou congestiv, lichidul vezicular se tulbură (pustulizare) și centrul începe să se deprime (ombilicare). În săptămîna a 2-a—a 3-a, elementele se transformă în cruste care se desprind, lăsînd o cicatrice definitivă, la început roșie, apoi albă. Uneori bolnavul face timp de 2—3 zile febră și are cefalee. Această evoluție lasă o imunitate solidă.

Reacția accelerată (modificată, vaccinoidă) se produce la revaccinarea persoanelor parțial imune. În ziua a 3-a apare o papulă, în ziua a 5-a—a 7-a o veziculă cu halou congestiv redus. Uscarea leziunii este rapidă, fără pustulizare, rămînînd o cicatrice mică care dispare în 1—2 ani. Dezvoltarea maximă a leziunii este în ziua a 4-a—a 7-a. Nu există fenomene generale. Și această evoluție lasă imunitate solidă.

Reacția accelerată apare uneori în vaccina primară, prin autoinoculare secundară în jurul leziunii primare sau la distanță. Evoluția este simultană cu aceea a leziunii primare.

Reacția imediată (precoce, imună) apare la revaccinarea persoanelor recent vaccinate corect. Ea este expresia unei hipersensibilizări întîrziate, denotînd o imunitate cutanată, dar nu întotdeauna și una sistemică care doar ea protejează de variolă. După 1—2 zile, apare un mic eritem local. În ziua a 3-a se formează o papulă (mic nodul), care nu se veziculează, ci dispare în zilele următoare, fără a lăsa cicatrice.

Complicațiile vaccinării antivariolice au o gravitate, patogenie și terapie variate.

Suprainfecțiile bacteriene sînt locale (piodermizare) sau la distanță, la debilitați, sugari (otite, pneumonii, enterite).

Reacțiile de hipersensibilizare („toxice") apar în ziua a 7-a—a 11-a sub formă de erupții cu aspect variat care dispar în 1—3 zile, excepțional durînd cîteva săptămîni.

Extinderea infecției vaccinale locale poate lua mai multe aspecte clinice.

Vaccina secundară (ectopică) se produce prin auto- sau eteroinoculare și poate fi localizată pe tegumente, mucoasa nazală sau conjunctivă (keratită severă, cu risc de cecitate), vulvă etc.

Vaccina generalizată apare sub 3 forme clinice principale, la persoane cu anumiți factori predispozanți.

Vaccina generalizată ușoară apare la neeczematoși în ziua a 7-a—a 11-a de la vaccinare, sub forma unei erupții vaccinale generalizate, nu prea abundentă, care evoluează simultan cu leziunea primară, de obicei benign, foarte rar mortal.

Eczema vaccinatum (erupția variceliformă Kaposi, pustuloza vaccinală) apare la eczematoși activi sau inactivi și evoluează grav, foarte asemănător cu *eczema herpeticum* (cu *Herpesvirus simplex)* și cu variola, avînd o mortalitate de 25—80%. Erupția este foarte abundentă, mai accentuată pe locul dermatitei eczematoase. Boala este foarte contagioasă.

Vaccina progresivă (necrotică, gangrenoasă, prelungită) apare la persoane cu defecte ale imunității mediate celular (hemopatii și limfoame maligne, imunodeprimare congenitală sau terapeutică). Leziunea inițială se extinde necrotic în jur, pe timp de una sau mai multe luni (1 an!), producînd uneori metastaze cutanate, osoase, viscerale, și fiind de obicei mortală.

Alte complicații rare sînt artrita purulentă, osteomielita, miocardita interstițială, localizări datorite unei viremii produse în zilele 9—13.

Encefalita postvaccinală apare mai frecvent în primovaccinările tardive (la vîrstă mai mare de 2 ani), cu o incidență de 1/4 000—1/100 000. Ea are o patogenie preponderent imunologică și poate lua 2 aspecte.

Encefalomielita postvaccinală demielinizantă apare la vaccinați în vîrstă de peste 2 ani, în ziua a 8-a—a 15-a de la inoculare. Debutul este brusc, cu confuzie, comă, pleiocitoză în L.C.R. și evoluează deseori mortal. În formele pur encefalitice care supraviețuiesc nu rămîn sechele.

Encefalopatia postvaccinală (edem și leziuni vasculare cerebrale) poate apărea la orice vîrstă, în ziua a 2-a—a 18-a de la inoculare. Debutul este tot brusc, cu manifestări neurologice de focar (convulsii, hemiplegii). Măduva nu este afectată, iar L.C.R. este deseori nemodificat. Supraviețuitorii se vindecă total, sau rămîn cu sechele psihice sau motorii.

Complicațiile neurologice se reduc uneori la *meningism sau meningită de tip aseptic, seros.*

Vaccina fetală (congenitală) poate apărea în cazul vaccinării gravidelor.

Terapia vaccinei necomplicate se adresează doar eventualelor reacții generale febrile (antitermice). Suprainfecțiile bacteriene se tratează nespecific local și — la nevoie — cu antibiotice administrate sistemic.

Eczema vaccinatum poate fi prevenită prin evitarea vaccinării eczematoșilor, prin imunoglobuline umane antivaccinale 0,6 ml/kg sau prin metisazonă *(Marboran)*, 6 g/24 ore la adulți, timp de 3—4 zile.

Vaccina progresivă gangrenoasă poate fi uneori influențată de cure repetate și prelungite de metisazonă în doze mari (12 g/24 ore), mai puțin prin imunoglobuline antivaccinale și prin stimulenți ai imunității mediate celular, ca factorul de transfer, sau levamisol *(Decaris* 1,25—3 mg/kilocorp în 2 prize, 2 zile consecutive pe săptămînă) administrate timp de cîteva săptămîni—luni, asociate eventual cu debridare chirurgicală.

Keratita vaccinală se tratează local nespecific și eventual prin instilații de idoxuridină sau interferon, sub control oftalmologic de specialitate.

Encefalita postvaccinală se tratează ca encefalitele nebacteriene cu prednison, hidratare, alimentare, eventual măsuri de terapie intensivă respiratorie și circulatorie. Ea poate fi prevenită prin efectuarea primovaccinării pînă la vîrsta de 2 ani. Persoanele primovaccinate tardiv pot fi protejate printr-o *prevaccinare* cu vaccinuri inactivate sau prin asocierea imunoglobulinelor antivaccinale sau a metisazonei (nu împiedică imunizarea) la primovaccinare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Douglas R. G., Lynch E. C., Spira M. — Progressiv Vakzinia — Behandlungsversuche, Schweiz. med. Wschr., 1973, *103*, 820.

Foulds W. S., Pennington T. H., Timbury M.G. — Ocular vaccinia, Lancet, 1973, *3*, 273.

Tudor V., Strati I. — Aprecieri asupra complicațiilor postvaccinale (antivariolice) în lumina datelor actuale, Viața med., 1967, *14*, 1 669.

17

GLOSAR, TABELE ŞI FIGURI GENERALE

Acest capitol eterogen, cu problemele expuse în ordine alfabetică în 4 subcapitole (antibiotice-chimioterapice, bacterii-infecţii bacteriene, diverse, virusuri-infecţii virale) se adresează celor interesaţi mai îndeaproape de patologia infecţioasă.

El cuprinde definirea unor noţiuni sau termeni — folosiţi în text sau în literatură — care sînt mai noi şi recomandabil a fi utilizaţi, care sînt mai vechi şi pe cale de abandonare, sau care pretează cîteodată la confuzie. Capitolul mai cuprinde — pentru economie de spaţiu — şi unele tabele şi figuri generale privitoare la agenţii infecţiilor umane şi terapia lor etiologică.

17.1. ANTIBIOTICE—CHIMIOTERAPICE

—Acţiune antibacteriană: comportă diferite aspecte.

Mecanismul de acţiune poate fi unic sau complex (tabelul 17.I.) Principalele mecanisme sînt: inhibiţia sintezei peretelui celular bacterian, inhibiţia sintezei proteinelor prin mecanisme intime încă obscure, acţiune asupra membranei citoplasmice, inhibiţia sintezei ARN sau ADN, inhibiţia reverstranscriptazei şi antagonism competitiv (cu acidul paraaminobenzoic, timina, alanina, guanina, purinele, pirimidinele, acizii aminaţi etc.).

Tipul acţiunii antibacteriene (bacteriostatică sau bactericidă) depinde de tipul medicamentului, concentraţia şi timpul de contact cu bacteria. Acţiunea începe după o *fază de latenţă*. Bacteriile persistente îşi reiau multiplicarea după încetarea contactului cu medicamentul după o *fază de refacere* (bacteriopauză, în care ele sînt foarte accesibile mecanismelor de apărare naturală a organismului-gazdă) de durată variabilă (4—6 ore) care stă la baza eficienţei terapiei discontinue (fig. 17.1., tabelul 17.I.).

Bacteriostaza constă în oprirea multiplicării în faza de lag sau în cea logaritmică. Bacteriile aflate în bacterio-

Antibiotice şi chimioterapice. Caracterele acţiunii

Antibiotice, familii	Acţiune					
	Mecanism (1)					
	Sinteza peretelui celular	Sinteza proteinelor	Membrana citoplasmatică	Sinteza ARN, ADN	Reverstranscriptaza	Antagonişti competitivi
Peniciline	+++					
Cefalosporine	+++					
Aminoglicozide		++	+			
Polipeptide			+++			
Macrolide		+++				
Lincosanide		+++				
Rifampicină		++		+	+	
Peptolide		+++				
Novobiocină				+++		
Tetracicline		+++				
Cloramfenicol		+++				
Nitrofurani		++	+			
Sulfamide		++				++
Chinolone		++		+		+
Cicloserină	++					+
Metronidazol						
Acid fusidic		+++				
Vancomicină	+	++				
Izoniazidă		++		+		
Etambutol		++				+
Etionamidă		+++				
PAS		++				+
Pirazinamidă						
Poliene						+++
5-fluorocitozin		++				++
Imidazoli		++	+			

Legendă
(1) +++ unic, ++ principal, + secundar
(2), (4) + acţiune netă, ± acţiune posibilă uneori (la concentraţii maxime şi durată mare a contactului)
(3) + acţiune principală, ± acţiune posibilă uneori
(5) + obişnuit, ± uneori

Tabelul 17.I.

antibacteriene și ale instalării rezistenței

antibacteriană						Tip al rezistenței (5)		
Intensitate (2)		Faza de creștere a bacteriilor (3)		Localizare a bacteriilor (4)				
Bactericidie	Bacteriostază	Multiplicare	Staționară	Extracelulară	Intracelulară	Penicilinic	Streptomicinic	Intermediar
+	+	+		+	±	+		
+	+	+	±	+	±	+		±
+	+	+	+	+	±		+	±
+	+	+	+	+	±	+		
±	+	+	±	+			±	±
±	+	+	±	+	±		±	±
+	±	+	±	+	+		+	
+	+	+				+		
±	+	+	±	+			+	
±	+	+		+	+			+
±	+	+	±	+	+	±		±
±	+	+	±	+	±	±		±
	+	+		+	±	+		
±	+	+	±	+			±	±
	+	+		+		+		
+	+	+						
	+	+	±				±	±
+	+	+	+			+		
+	+	+	+	+	+		+	
±	+	+		+	+		+	
+	+	+	+	+	+		+	
	+	+		+		+		
±	+	+	±	+	±		+	
±	+	+	±	+	±	+		
	+	+		+	±		+	
±	+	+	±	+	±	+		

stază prelungită mor uneori spontan, dar mai frecvent ele sînt ucise de apărarea nespecifică a organismului, în special prin fagocitoză. Cele mai multe antibiotice sînt bacteriostatice, inclu-bacterii, indiferent de stadiul lor biologic (și pe cele aflate în repaus). Cele mai multe antibiotice bactericide (β—lactaminele și aminoglicozidele) au însă un *efect bactericid degenerativ*, ele

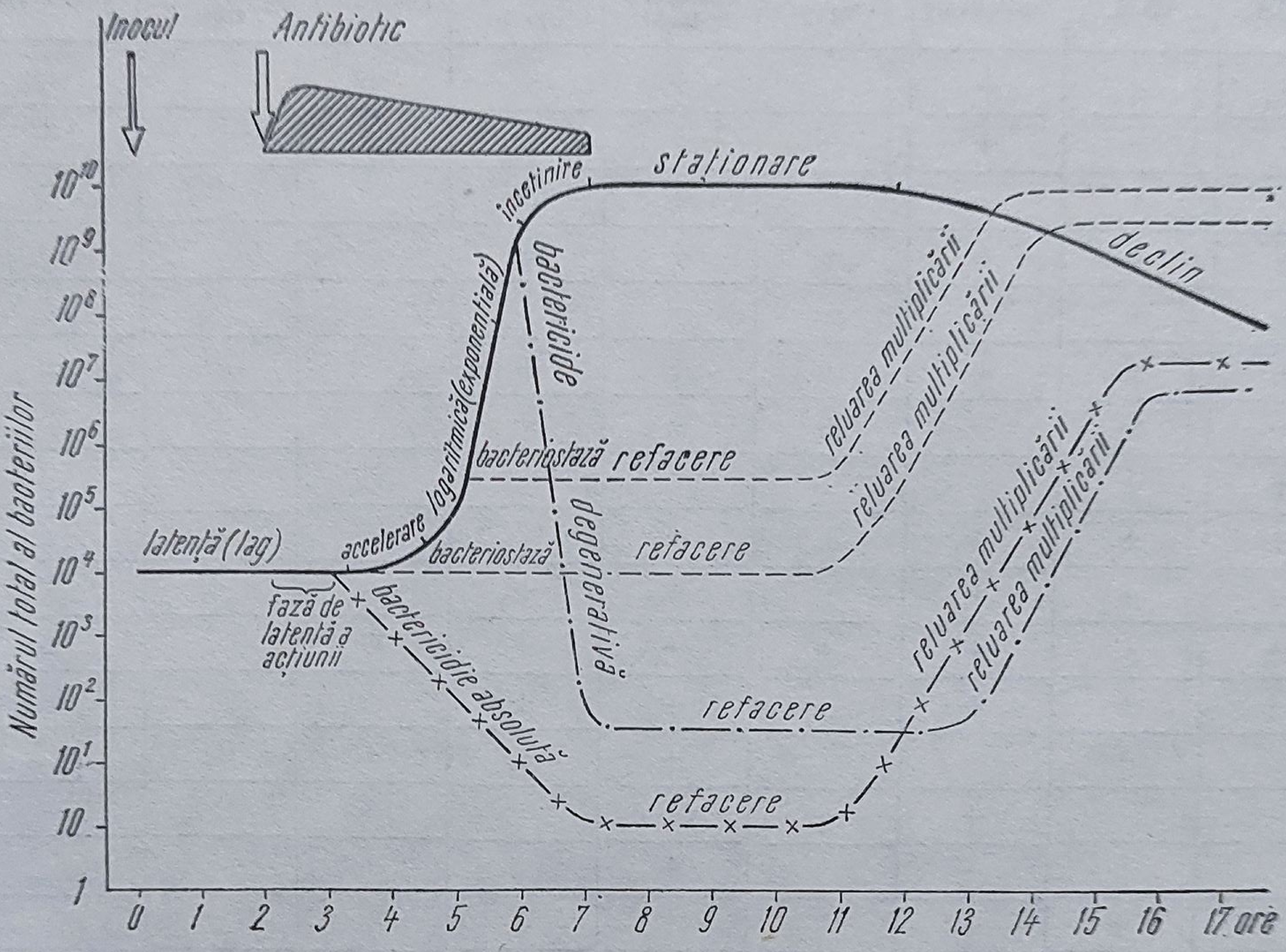


Fig. 17.1. — Dinamica numărului de bacterii în multiplicare normală și sub influența diferitelor tipuri de antibiotice sau chimioterapice. Exemplificare schematică.

——— multiplicare normală (fără antibiotice)
– – – – bacteriostază (indiferent de faza de multiplicare). Exemplu: cloramfenicol, tetracicline
–·–·– bactericidie degenerativă (numai în faza de multiplicare). De exemplu: β-lactamine, aminoglicozide.
—×—×— bactericidie absolută (și în faza de latență). De exemplu: polipeptide.

siv cele bactericide în cazul în care realizează doar concentrații mai mici decît CMB în focarul infecțios.

Bactericidia constă în uciderea bacteriilor în prezența anumitor antibiotice aflate în concentrații suficiente în focarul infecțios. Cîteva antibiotice (de exemplu polipeptidele) au un *efect bactericid absolut*, ele fiind active pe fiind active doar pe bacteriile aflate în curs de multiplicare. Concentrațiile minime bactericide de antibiotice (CMB) pot fi egale sau doar de cîteva ori mai mari decît cele bacteriostatice, în cazul medicamentelor bactericide. Unele antibiotice bacteriostatice pot avea și acțiune bactericidă, dar doar la concentrații mult mai ridicate (de

15—60 de ori) decît cele bacteriostatice, concentraţii care sînt apropiate de nivelele toxice.

Localizarea intra- sau extracelulară a bacteriilor influenţează mult acţiunea antibioticelor care — cele mai multe — sînt active în primul rînd pe bacteriile aflate extracelular. Doar unele — mai ales la concentraţii ridicate — pot fi active şi pe bacteriile situate intracelular (tabelul 17.I.). Acţiunea antibacteriană este mică sau nulă asupra bacteriilor aflate în spaţiile greu sau deloc accesibile pătrunderii antibioticelor (L.C.R., abcese etc.).

— **Acumulare medicamentoasă:** realizarea în cursul terapiei cu antibiotice a unor concentraţii (serice, tisulare) de medicament progresiv crescînde şi în mod prelungit (fig. 17.2.; fig. 17.3.), prin administrarea unor doze prea mari şi/sau la intervale prea scurte.

O *acumulare limitată şi moderată* este obişnuită în cursul primelor administrări de antibiotice, cu o posologie corectă, pînă la realizarea stării de echilibru. *Acumularea mare şi continuă* se produce în cazurile în care există un raport mare între T_{50} şi intervalul între doze (mai ales la aminoglicozidele administrate în doze şi la intervale obişnuite la bolnavi cu funcţie renală alterată). Ea prezintă riscuri de efecte adverse toxice severe, unele ireversibile (de exemplu, surditatea). Această acumulare periculoasă trebuie şi poate fi evitată printr-o terapie corect condusă (intervale mai mari sau/şi doze mai mici) şi controlată clinic prin laborator (creatinină serică, dozarea antibioticului în ser). Riscurile de acumulare sînt mult reduse în cursul terapiei discontinue.

— **Antibiotice, chimioterapice, clasificare:** se face după criterii multiple, deseori asociate într-o aceeaşi clasificare. Ele sînt împărţite în familii, grupe, subgrupe, în funcţie de structura chimică, spectrul de acţiune, rapiditatea dobîndirii rezistenţei, proprietăţile farmacologice, procentajul cuplării cu proteinele serice, efectele adverse, modul de preparare (biosinteză sau sinteză chimică), domeniu de utilizare etc.

Nu există clasificări pe deplin satisfăcătoare. Tabelul 17.II. cuprinde o clasificare practică, făcută după unele criterii care interesează pe clinician şi medicul de laborator în conducerea terapiei cu medicamente antiinfecţioase. În cadrul aceleiaşi familii, există de obicei un grad important de rezistenţă încrucişată între antibioticele respective, făcînd contraindicată asocierea lor.

— **Antibioticoprofilaxie, chimioprofilaxie:** prevenirea dezvoltării unor infecţii, prin administrarea de chimioterapice sau antibiotice.

Principiile de utilizare optimă sînt: existenţa unui risc mare şi în general de scurtă durată de infecţie gravă, agent infecţios cunoscut (care să permită o profilaxie „ţintită") şi constant sensibil la medicamente antiinfecţioase bactericide, netoxice, nesensibilizante, ieftine, precum şi o durată de aplicare cît mai scurtă. La aceste principii există şi excepţii.

Aplicată înainte de infecţie, metoda poate realiza o profilaxie, în timp de aplicată curînd după infecţie ea poate fi o chimiosupresie (terapie precoce).

Dezavantajele acestei profilaxii sînt numeroase: favorizarea suprainfecţiilor cu microorganisme rezistente, riscul apreciabil de reacţii adverse, costul ridicat, mascarea simptomatologiei şi senzaţia — deseori nejustificată — de siguranţă care face să fie neglijate alte metode de profilaxie şi care constituie una dintre „justificările" principale ale abuzului de chimioterapice şi antibiotice.

Clasificarea practică a antibioti

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
β-lactamine	Peniciline	Penicilină G și derivate (săruri, esteri)	Penicilină G sodică potasică procain benzatin clemizol
		Orale	Penicilină V (fenoxi-metil penicilină)
		Meticilină	Meticilină
		Izoxazolil peniciline	Oxacilină Cloxacilină Flucloxacilină
		Aminopeniciline	Ampicilină Amoxicilină Ciclacilină Pivampicilină Metampicilină
		Carboxipeniciline	Carbenicilină Carindacilină Carfecilină Ticarcilină
		Amidinopeniciline	Mecilinam Pivmecilinam
	Cefalosporine	Parenterale	Cefalotină Cefaloridină Cefazolină Cefapirină Cefradină Cefacetril Cefamandol
		Orale	Cefalexină
	Cefamicine		Cefoxitină

Tabelul 17.II.

celor şi chimioterapicelor

Denumiri comerciale	Indicaţii	Observaţii
Penicilină G *sodică* *potasică* *Efitard* *Moldamin* *Megacilline*	Coci grampozitivi şi -negativi Bacili grampozitivi Spirochete Actinomicete	Distruse de penicilinaza stafilococică şi de aciditatea gastrică
Penicilină V	Idem	Distrusă de penicilinaza stafilococică Rezistentă la aciditatea gastrică
Meticilină	Stafilococi rezistenţi la penicilină G	Rezistentă la penicilinaza stafilococică Distrusă de aciditatea gastrică
Oxacilină *Cloxacilin* *Floxapen*	Idem	Rezistente la penicilinaza stafilococică
Ampicilină *Amoxil* *Citocillin* *Pondocillin* *Magnipen*	Ca penicilina G, plus unii bacili gramnegativi	Distruse de penicilinaze Rezistente la aciditatea gastrică
Pyopen *Geopen* *Uticilin*	*Pseudomonas* sp. *Proteus* sp.	Carindacilina şi carfecilina rezistă la aciditatea gastrică
— —	Bacili gramnegativi (nu *Pseudomonas)*	În stadiu experimental
Keflin *Ceporan* *Kefzol* *Cefatrexyl* *Sefril* *Celospor* —	Coci şi bacili grampozitivi şi gramnegativi Spirochete Actinomicete	Variat rezistente la cefalosporinaze Cefradina rezistă la aciditatea gastrică
Ceporex	Idem	Idem
—	Bacili gramnegativi (mai ales *Proteus* sp.)	Rezistente la β-lactamaze de bacili gramnegativi

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Aminoglicozide	Streptomicină		Streptomicină Streptomicină pantotenat Dihidrostreptomicină
	Kanamicină		Kanamicină Amikacin
	Gentamicină		Gentamicină Tobramicină Sisomicină
	Neomicină		Neomicină (A + C) Framicetină (Neomicină B) Paromomicină (aminosidină) Micerină Monomicină
	Spectinomicină		Spectinomicină
Polipeptide	Polimixine		Polimixină B Colistină (polimixină E)
	De aplicare locală		Bacitracină Tirotricină
Macrolide	Eritromicine	Orale	Eritromicină propionil (estolat) Eritromicină etil-succinat Eritromicină stearat
		Parenteral	Eritromicină lactobionat
	Spiramicină		Spiramicină
	Oleandomicine		Oleandomicină Triacetiloleandomicină (TAO)
Lincosanide			Lincomicină Clindamicină

(continuare) *Tabelul 17.II.*

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Streptomicină *Strepancil*	*Mycobacterium tuberculosis*, unii bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv Produc rapid rezistență
Kanamicină *Biklin, Amikin*	Bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv
Gentamicină *Tobramycin* *Ensamycin*	Bacili gramnegativi Coci grampozitivi	Idem
Negamicin *Soframycin* *Humatin* *Mycerin* *Monomycin*	Bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv Foarte toxice Se utilizează numai local și *per os*
Trobicin	*Neisseria gonorrhoeae*	Unică utilizare
Polimixină B sulfat *Colimycine*	Bacili gramnegativi aerobi (nu *Proteus* sp.)	Neresorbabile digestiv Foarte toxice De utilizare preponderent locală sau *per os*
în *Negamicin B* *Tyrothricin*	Coci grampozitivi și -negativi	Foarte toxice
Eritromicină propionil *Erythroped* *Erytrocin*	Coci grampozitivi Bacili grampozitivi Bacili gramnegativi anaerobi Micoplasme	Puțin toxice, nealergizante
Eritromicină lactobionat	Idem	Idem
Rovamycine	Idem	Idem
Romicil *Oleandocyn*	Idem	Idem
Lincocin *Dalacin*	Coci grampozitivi Bacterii anaerobe	Puțin toxice, nealergizante

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Ansamicine	Rifamicine		Rifampicină Rifamicină SV
Peptolide	Sinergistine		Pristinamicină
Novobiocină			Novobiocină
Antistafilococice de rezervă	Steroidale		Acid fusidic
	Vancomicină		Vancomicină
	Ristocetină		Ristocetină
Tetracicline	Orale	T_{50} scurt	Tetraciclină Oxitetraciclină Tetraciclină metilen-lizină
		T_{50} lung	Doxiciclină Minociclină Metaciclină
	Parenterale		Rolitetraciclină
Cloramfenicoli	Orali		Cloramfenicol Cloramfenicol palmitat Tiamfenicol
	Parenterali		Cloramfenicol hemisuccinat
Nitrofurani	Infecții urinare		Nitrofurantoin
	Infecții digestive		Furazolidon
	Infecții locale		Nitrofurprazin Nitrofural

(continuare) *Tabelul 17.II.*

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Rifampicină, Sinerdol —	*Mycobacterium tuberculosis* Coci și bacili grampozitivi și negativi	Produce rapid rezistență Scoasă din uz
Pyostacine	*Staphylococcus* sp.	Puțin toxică, nealergizantă
Novobiocin	*Staphylococcus* sp. *Proteus* sp.	Toxic. Utilizare rară
Fucidin	*Staphylococcus* sp.	
Vancocin	*Staphylococcus* sp.	
Spontin	*Staphylococcus* sp.	
Tetraciclină *Terramycin* *Lymecyclin*	Coci și bacili aerobi și anaerobi Spirochete Micoplasme Clamidii Rickettsii Amibe	
Vibramycin *Minocyclin* *Rondomycin*	Idem	Doze mai mici, intervale mai mari Mai active pe *Staphylococcus* sp. decît celelalte tetracicline
Solvocilin	Idem	
Cloramfenicol *Cloramfenicol palmitat* *Thiophénicol*	Coci și bacili aerobi și anaerobi Clamidii Rickettsii	
Cloramfenicol hemisuccinat	Idem	
Nitrofurantoin	Coci grampozitivi și -negativi Bacili gramnegativi	
Furazolidon	Idem	
Carofur *Furacin*	Idem	

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Sulfamide	Resorbabile digestiv	T_{50} scurt (<8 ore)	Sulfizoxazol Sulfafenazol Sulfatiazol Sulfacetamidă
		T_{50} mijlociu (8—16 ore)	Sulfametoxazol Sulfadimidin Sulfadiazin
		T_{50} lung (24—48 ore)	Sulfametoxidiazin Sulfametoxipiridazin Sulfadimetoxin
		T_{50} foarte lung (72—144 ore)	Sulfalen Sulformetoxin
	Combinații	Cu trimetoprim	Cotrimoxazol (cu sulfametoxazol) Cu sulfadimidin
		Cu pirimetamin	Sulformetoxin Sulfalen
	Neresorbabile digestiv		Ftalilsulfatiazol Sulfasalazin
	Utilizare locală	Homosulfamide	Sulfamilon acetat
Sulfone			Diaminodifenilsulfonă
Antiseptice urinare	Chinolone și înrudite	Acid nalidixic	Acid nalidixic
		Chinolone	Acid oxolinic Acid pipemidic
	Cicloserine		Cicloserină Terizidon
	Metenamine		Metenamină Metenamină + acid mandelic Hexamin hipurat
	Azoderivați		Fenazopiridin
	Acid mandelic		Acid mandelic
Antiseptice intestinale	Oxichinoleine halogenate		Iodclorhidroxichinoleină Dicloroxichinaldină

(continuare) *Tabelul 17.II.*

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Neoxazol *Sulfafenazol* *Sulfatiazol* *Sulfacetamidă*	Bacterii grampozitive și -negative Clamidii	Depășit Utilizat numai local
Gantanol în *Poteseptil* în amestecuri	Idem	
Sulfametin *Lederkyn* *Madribon*	Infecții urinare	
Longum *Fanasil*	Infecții urinare	
Septrin, *Biseptol* *Poteseptil*	Infecții urinare, pneumonii, infecții sistemice	Acțiune mai intensă, deseori bactericidă, spectru de acțiune mai larg
Fansidar *Antémal*	Malarie	
Ftalilsulfatiazol *Salazopyrin*	Infecții digestive Rectocolită ulceroasă	Depășit Are și acțiune antiinflamatoare
Mafenid	Aerobi, anaerobi (arsuri)	
Dapsone	Lepră, malarie	
Negram	Bacili și coci gramnegativi	Recent, administrat și parenteral în infecții sistemice
Nibiol	Bacili gramnegativi *Staphylococcus* sp.	
Tebemicin în *Urovalidin*	Bacterii grampozitive și negative (tuberculoză)	Asociere cu fenazopiridin
Metenamină *Mandelamin*	Spectru larg	Active doar în mediu acid
În asocieri	Acțiune slabă	Analgetic urinar
În asocieri	Acțiune slabă	Folosit mai ales ca acidifiant
Mexaform *Saprosan*	Infecții intestinale cu bacterii, fungi, protozoare	Asociat cu *Antrenil* (antispastic)

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Nitroimidazoli	Metronidazol		Metronidazol Tinidazol
Antituberculoase		majore	Izoniazidă Rifampicină Etambutol Streptomicină
		De rezervă	Acid paraaminosalicilic Etionamidă Pirazinamidă Morfazinamid Tiocarlid Cicloserină
Antifungice	Locale	Poliene	Nistatin Pimaricin Trichomicin
		Altele	Tolnaftat
	Sistemice şi locale	Poliene	Amfotericină B Hamicin
		Imidazoli	Clotrimazol Miconazol
		Altele	5-fluorocitozin Griseofulvin
Antivirale		Amantadine	Adamantanamina Rimantadina
		Metisazon	Metisazon
		Antimetaboliţi	Iododesoxiuridin Citozinarabinozid Adeninarabinozid

(continuare) *Tabelul 17.II.*

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Metronidazol *Fasigyn*	Amibe, *Trichomonas*, *Giardia*, bacterii anaerobe	Foarte activ pe bacterii anaerobe
Izoniazidă *Rifampicină, Sinerdol* *Etambutol* *Streptomicină*	Tuberculoză (lepră)	
PAS *Nizotin* *Pirazinamidă* *Morinamid* *Tiocarlid* *Tebemicin*		
Stamicin *Pimafucin* *Trichomycin*	Micoze ale mucoaselor şi pielii	Neresorbabile digestiv
Tonoftal		
Fungizone *Hamycin*	Micoze sistemice sau locale	
Canesten *Daktar*		
Ancotil *Griseofulvin M*		
Viregyt *Rimantadin*	Profilaxia gripei A	Acţiune antiparkinsoniană
Marboran	Profilaxia variolei Terapia vaccinei grave	
Dendrid — —	Terapia zonei, herpesului simplex	

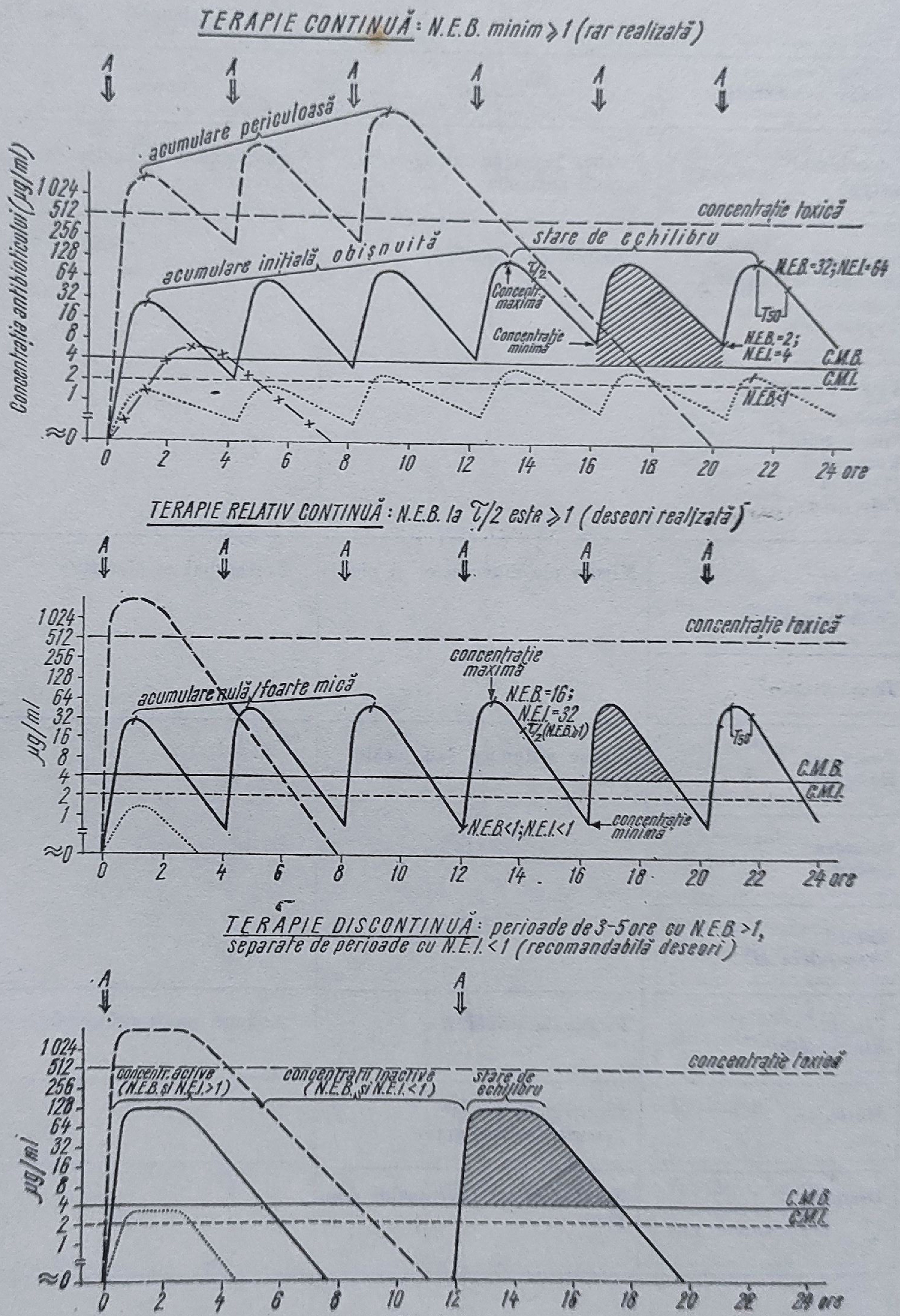

TERAPIE CONTINUĂ: N.E.B. minim ≥ 1 (rar realizată)
A
acumulare periculoasă
concentrație toxică
stare de echilibru
acumulare inițială obișnuită
Concentr. maximă
Concentrație minimă
N.E.B.=32; N.E.I.=64
T50
N.E.B.=2; N.E.I.=4
C.M.B.
C.M.I.
N.E.B.<1
Concentrația antibioticului (μg/ml)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
1
≈0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24 ore
TERAPIE RELATIV CONTINUĂ: N.E.B. la τ/2 este ≥ 1 (deseori realizată)
concentrație toxică
concentrație maximă
N.E.B.=16; N.E.I.=32
τ/2 (N.E.B.≥1)
acumulare nulă/foarte mică
T50
C.M.B.
C.M.I.
N.E.B.<1; N.E.I.<1
concentrație minimă
μg/ml
TERAPIE DISCONTINUĂ: perioade de 3-5 ore cu N.E.B.>1, separate de perioade cu N.E.I.<1 (recomandabilă deseori)
concentrație toxică
concentr. active (N.E.B. și N.E.I.>1)
concentrații inactive (N.E.B. și N.E.I.<1)
stare de echilibru
C.M.B.
C.M.I.
μg/ml

Fig. 17.2.

Fig. 17.2. — Concentrațiile de antibiotice sau chimioterapice bacteriostatice din ser și focarul infecțios în infecțiile de gravitate medie sau ușoară. Variante posologice

A = administrări echidistante de antibiotic.
T_{50} = timpul de înjumătățire a antibioticului.
$\tau/2$ = concentrația antibioticului la jumătatea intervalului.
Concentrații serice: ——— corecte; – – – – exagerate (inutile, periculoase); ······ insuficiente.
Concentrații din țesuturi, focare infecțioase: x—x—x
Suprafață hașurată = concentrații-timp integrate (suprafața de sub curbă).
Unele medicamente bacteriostatice pot fi bactericide în anumite condiții: concentrații foarte mari (C.M.B. este aici de zeci de ori mai mare decît C.M.I. și aproape sau deasupra concentrațiilor toxice) și prelungite.
Obiective ale terapiei: realizarea continuă sau discontinuă (pe perioade de 3-5 ore, distanțate între ele) de concentrații de 8-64 de ori mai mari decît C.M.I. (eventual decît C.M.B.), dar inferioare concentrațiilor toxice.

Indicațiile chimioprofilaxiei trebuie foarte bine evaluate critic, comparînd avantajele și dezavantajele ei.

Indicații de mare utilitate și uz relativ frecvent: prevenirea infecțiilor cu *Streptococcus pyogenes* grupa A (reumatismul acut, anginele), manoperele care determină bacteriemii la persoanele cu valvulopatii și risc de endocardite bacteriene, prevenirea unor infecții postoperatorii (intervențiile pe colon, cord, vase, supurații pulmonare, sistem nervos, oase, sferă genitală feminină), arsurile și plăgile întinse sau tetanigene, tuberculoza, bolile venerice (gonoreea, sifilisul), infecțiile meningococice, infecțiile urinare recidivante, malaria, explorările cu risc de infecții (cateterismul vezical, cistoscopia etc.).

Indicații utile în cazuri speciale, rare: protejarea persoanelor imunodeprimate sever (hemopatii maligne, iradieri, citostatice etc.), prevenirea episoadelor de acutizare infecțioasă din cursul bronhopneumopatiilor obstructive cronice și al mucoviscidozei, cardiopatiile severe cu cianoză, infecțiile accidentale de laborator (febra tifoidă, bruceloza, tularemia, pesta, psitacoza, rickettsiozele ș.a.), tusea convulsivă, infecțiile cu *E. coli* enteropatogen, holera, gripa, variola.

Indicații eronate: chimioprofilaxia de rutină a superinfecțiilor bacteriene din cursul infecțiilor respiratorii virale, rujeolei, terapiei cu corticosteroizi, comelor de diverse cauze, diareelor repetate, asocierea de rutină a antifungicelor la antibioticele cu spectru larg de acțiune.

— **Biodisponibilitate:** timpul după administrare și proporția în care un medicament ajunge în circulație sub forma activă. Ea depinde de calea de administrare, forma farmaceutică, starea de umplere a tubului digestiv, caracteristicile farmacocinetice ale antibioticului (resorbție, difuziune, inactivare, eliminare) și de variațiile fiziologice, sau patologice ale bolnavului. Tabelul 17.III. cuprinde unele caractere de biodisponibilitate ale principalelor antibiotice, absolut necesar să fie cunoscute pentru conducerea rațională a terapiei antibacteriene.

— **Concentrații active în ser și în focarul infecțios.** Sînt hotărîtoare pentru calitatea și intensitatea efectului antibacterian.

Controlul concentrațiilor active din ser se face ușor, al concentrațiilor din focarul infecțios mult mai greu (cu excepția colecțiilor puncționabile, a meningitelor, pleureziilor, pericarditelor, artritelor, infecțiilor urinare), prin metode simple de laborator. Concentrațiile tisulare, din colecții, revărsate și din focarele infecțioase, sînt întotdeauna mai mici, mai tîrziu realizate și uneori mai prelungite decît cele serice.

Interpretare. Rezultate bune sînt de așteptat — în concepția clasică — atunci cînd concentrațiile realizate de-

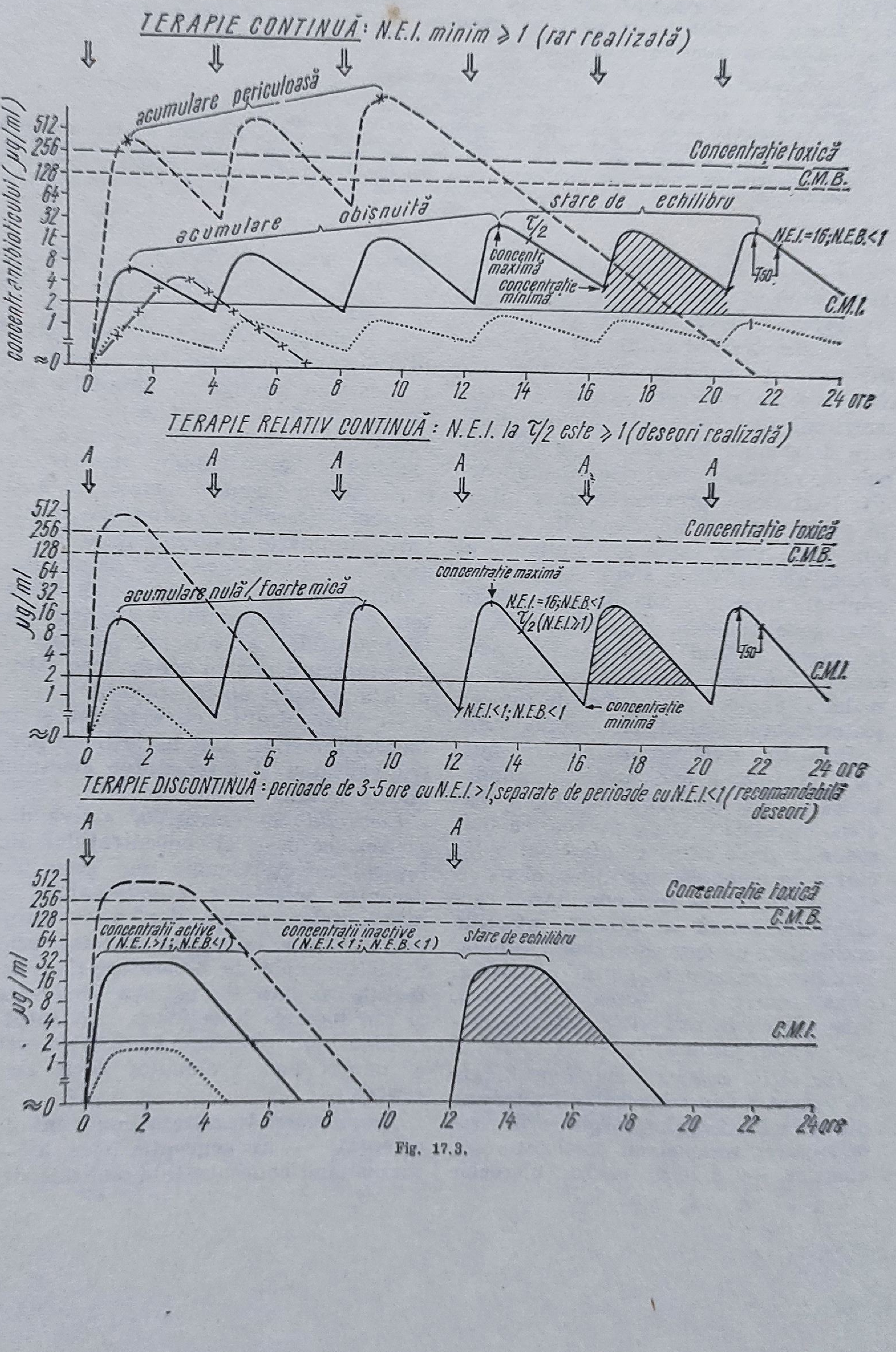

TERAPIE CONTINUĂ: N.E.I. minim ≥ 1 (rar realizată)
acumulare periculoasă
Concentrație toxică
C.M.B.
stare de echilibru
acumulare obișnuită
τ/2
N.E.I.=16;N.E.B.<1
concentr. maximă
concentrație minimă
T50
C.M.I.
concentrația antibioticului (μg/ml)
512 256 128 64 32 16 8 4 2 1 ≈0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 ore
TERAPIE RELATIV CONTINUĂ: N.E.I. la τ/2 este ≥ 1 (deseori realizată)
A
Concentrație toxică
C.M.B.
concentrație maximă
acumulare nulă/foarte mică
N.E.I.=16;N.E.B.<1
τ/2 (N.E.I.≥1)
T50
C.M.I.
N.E.I.<1; N.E.B.<1
concentrație minimă
μg/ml
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 ore
TERAPIE DISCONTINUĂ: perioade de 3-5 ore cu N.E.I.>1, separate de perioade cu N.E.I.<1 (recomandabilă deseori)
A
Concentrație toxică
C.M.B.
concentrații active (N.E.I.>1; N.E.B.<1)
concentrații inactive (N.E.I.<1; N.E.B.<1)
stare de echilibru
C.M.I.
μg/ml
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 ore

Fig. 17.3.

Fig. 17.3. — Concentrațiile de antibiotice sau chimioterapice bactericide din ser și focarul infecțios în infecțiile severe. Variante posologice.

A = administrări echidistante de antibiotic.
T_{50} = timpul de înjumătățire a antibioticului.
$\tau/2$ = concentrația antibioticului la jumătatea intervalului.
Concentrații serice: ——— corecte; - - - - exagerate (inutile, periculoase); ······· insuficiente.
Concentrații din țesuturi, focare infecțioase, L.C.R., revărsate, colecții:—x—x—x.
Suprafață hașurată = concentrații-timp integrate (suprafața de sub curbă).
C.M.I. și C.M.B. ale antibioticelor/chimioterapicelor bactericide sînt uneori egale și deseori puțin diferite (C.M.B. este de 2-4 ori mai mare decît C.M.I.).
Obiective ale terapiei: realizarea continuă sau discontinuă (pe perioade de 3-5 ore distanțate între ele) de concentrații de 8-64 de ori mai mari decît C.M.B., dar inferioare concentrațiilor toxice.

pășesc de 8—64 ori CMI, preferabil CMB (corespunzător la un NEI, respectiv NEB, de 8—64) a bacteriei respective pe toată durata terapiei, schemă terapeutică denumită *terapie continuă*, sau măcar pe durata primei jumătăți a intervalului dintre administrări (la $\tau/2$), schemă denumită *terapie relativ continuă*. Recent s-a dovedit că se pot obține rezultate egale și uneori superioare — în multe infecții realizînd concentrațiile amintite (preferabil bactericide) pe două perioade de minimum 3—5 ore, mult distanțate în decursul a 24 de ore, schemă denumită *terapie discontinuă*. Posologia trebuie astfel potrivită, în funcție de proprietățile farmacocinetice ale antibioticului respectiv, de calitatea funcțională renală, hepatică etc. a bolnavului și de CMI, respectiv CMB ale bacteriei etiologice, încît să se realizeze una din variantele de concentrații amintite mai sus (fig. 17.2. și 17.3.).

Concentrațiile mai mari decît CMI (NEI > 1) sînt de obicei suficiente în infecțiile ușoare și medii.

Concentrațiile mai mari decît CMB (NEB > 1) sînt indispensabile în infecțiile severe, mai ales endocardite, septicemii, meningite. Concentrații mari în focarul infecțios pot fi obținute uneori doar prin combinații și administrări locale de antibiotice (meningite, revărsate, colecții).

Concentrațiile exagerate (de sute de ori mai mari decît CMI, respectiv CMB) nu au nici un avantaj nici în infecțiile grave. Este ca și cum s-ar da într-o insuficiență cardiacă severă doze de digitală de multe ori mai mari decît într-o insuficiență de gravitate medie. Aceste concentrații exagerate pot avea dezavantaje importante: acumulare, efecte adverse locale și sistemice mai frecvente, scăderea efectului antibacterian (efect Eagle), favorizarea suprainfecțiilor, creșterea costului terapiei.

Concentrațiile mai mici decît CMI (NEI <1) sînt insuficiente și cresc riscul de dobîndire a rezistenței. Vindecările care se produc totuși în prezența unor concentrații insuficiente, în multe dintre infecțiile de gravitate medie și practic în toate cele ușoare, sînt datorite exclusiv mijloacelor naturale de apărare a organismului gazdă.

Concentrațiile active din ser, L.C.R., revărsate, colecții nu trebuie să depășească *concentrațiile critice toxice*, diferite de la un antibiotic la altul, cerință care face încă o dată foarte utilă dozarea lor prin metode de laborator, mai ales în cazul infecțiilor severe, a bacteriilor rezistente care necesită o posologie intensă (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus* ș.a.) și a antibioticelor cu toxicitate mare (aminoglicozidele în general, penicilinele în tratamentul meningitelor).

Biodisponibilitatea principalelor

Medicamentul	Resorbție orală (%)	Cuplare cu proteinele serice (%)	Metabolizare (%)	T_{50} normal (minute)	Concentrații serice medii (µg—U.I./ml)	Difuziune (% din		
						Țesuturi	L.C.R.	
							Normal	Inflamator
Penicilină G	10	40—50	30—50	30—60	> 10	25	<10	10—30
Penicilină V	> 50	50	50—70	30—50	1—2	25	±	<10
Oxacilină	> 50	90	> 50	30	1—70	20—25	±	±
Cloxacilină	70	92	> 50	50	3—70	20—25	±	±
Meticilină	±	35	30—40	50	2—20		—	<10
Ampicilină	35—55	10	20	60—120	2—> 50	25—40	<10	40—70
Carbenicilină	<5	50	±	50—120	30—> 100	10—30	<10	10—20
Cefalotină	<5	50—80	30—40	30	2—40	20—> 60	<15	10—50
Cefazolină	0	70		120	10—40	20—> 70	±	±
Cefalexină	> 90	35	±	60—90	7—20	25	<10	
Streptomicină	<2	25—35	50	120—180	25	<30	<3	10—50
Kanamicină	±	0	20—50	120—240	30(60)	5—50	±	30(60)
Gentamicină	±	0—30	<20	120(300)	3(8)	20(45)	0—10	0—70
Colistină	±	<30	45	120—180	2—8	<10	<1	<5
Eritromicină	10—50	80	> 40	60—100	2—10	30—> 60	<5	10—20
Lincomicină	20—25	60—75		240	2—15	30—> 60	<5	10—20
Clindamicină	35—45	40		140	2—10		<10	30
Rifampicină	50—100	75	<100	120	2—4(6)	15—100	<10	10-20(80)
Tetraciclină	60—80	30—50	30—50	480	1,5—4	50—> 80	<10	15—30
Rolitetraciclină	0	50	30—50	480	2—5,5	50—> 80	10—20	<50
Doxiciclină	> 90	90	> 30	16 ore	2	> 80	<20	<30
Cloramfenicol	> 90	40—50	80—90	200—480	4—10	30—50	50	50—100
Trimetoprim	100	45	20	6—15 ore	2	> 100	50	
Sulfamide cu T_{50} scurt	> 95	<10	15—40	2—8 ore	90	30	0—30	15
Sulfamide cu T_{50} mijlociu	> 95	30—70	20—55	8—16 ore	80	40	10	30
Sulfamide cu T_{50} lung	> 95	85—95	50—70	37(90)ore	100	25	10	20
Acid nalidixic	90	70—90	90	90—120	10—30	rinichi 100	0	0
Nitrofurantoină	> 90	50	40—50	20—30	0	0	0	0

Tabelul 17.III.

antibiotice şi chimioterapice

concentrația serică)				Eliminare					
Lichid			Circulația fetală	Urinară			Biliară		Fecală (% din doza totală)
Pleural	Peritoneal	Articular		% din doza totală	Concentrații active medii (μg—U.I./ml)	pH optim de acțiune	% din doza totală	Concentrații (% din concentrațiile serice)	
20	30—50	30—75	25	> 90	> 100	6—6,5	1—2	300—500	80
20	30	40	25	50—70	> 50		1—5	300—500	80
15—50		50		20—40	> 1 000		3—8	3—8	<10
				40—50	> 1 000		3—8	3—8	<10
50—100	50	30—70		60	> 1 000		20—50	20—50	
60—80	60—80	> 60	30—65	50	> 1 000	5,5—6	5	200—1 000	25
100	> 100	80	20—50	> 90	> 1 000	6—8	1—2	20—30	<10
40	15	10	25	70	> 1 000	6—7,3	<5	20	±
		90		70	> 1 000		<5	20	±
			20—40	90—100	> 2 000	6—7	<5	100	±
20—100	50—100	25	<50	90	100—> 1 000	7,5—8	<1	<80	<2
30—60	50—100	50—100	50(200)	50—90	100—> 1 000	7,6—8	±	20—30	±
25—50	25—50	<50	50(200)	70—100	80—> 200	7,8	<2	50	<1
<10	±	±		40	50	6,2—7,5	±	±	<10
15—30	15—50	15—30	5—20	5—15	50—120	8—8,5	30	300—3 000	<75
15—30	15—50	15—30	> 60	5—20	50—120	8—8,5	30	100—400	75
					100—300		30		50
5—40	15—35	10(100)	30	<250	20—40	5,5—8	70—90	> 100	> 50
50—> 75	50—> 75	50—> 75	50—75	40—60	100—300	5,5—6,5	5—10	500—1 000	20—50
50—> 100	50—> 100	50—> 100	50—75	50—70	100—300	5,5—6,5	<10	800—3 000	<10
50—> 100	50—> 100	50—> 100	50—75	35	40—70	5—5,5	20	500	20—40
30—50	30—50	30—50	30—80	> 90	200	2—9	2	20—50	> 95
				40—85		> 200	200	4	
20—50	30—70	20—50	0—30	65—90	> 100	5,5—7,5	<5	100	<10
30—50	50—70	30—50	10—30	70—90	> 100	5,5—7,5	<5	100	<25
30—50	50—70	30—50	10—30	60—80	20—> 100	5,5—7,5	<5	100	<30
0	0	0	±	95	100—300	5—6,5	<5	100	±
0	0	0	±	90	100—300	5,5—6	<5	±	—

— **Concentrație minimă bactericidă (CMB):** concentrația cea mai mică a unui antibiotic sau chimioterapic, exprimată în μg (U.I.)/ml, care mai are acțiune bactericidă asupra unei anumite tulpini bacteriene.

exprimat în ore pe abscisă. Reprezentarea grafică ia un aspect curbiliniu ale cărui diverse puncte pot fi stabilite doar prin dozări. Valorile concentrațiilor mici apar reprezentate la distanțe foarte mici, greu de diferențiat (fig. 17.4.).

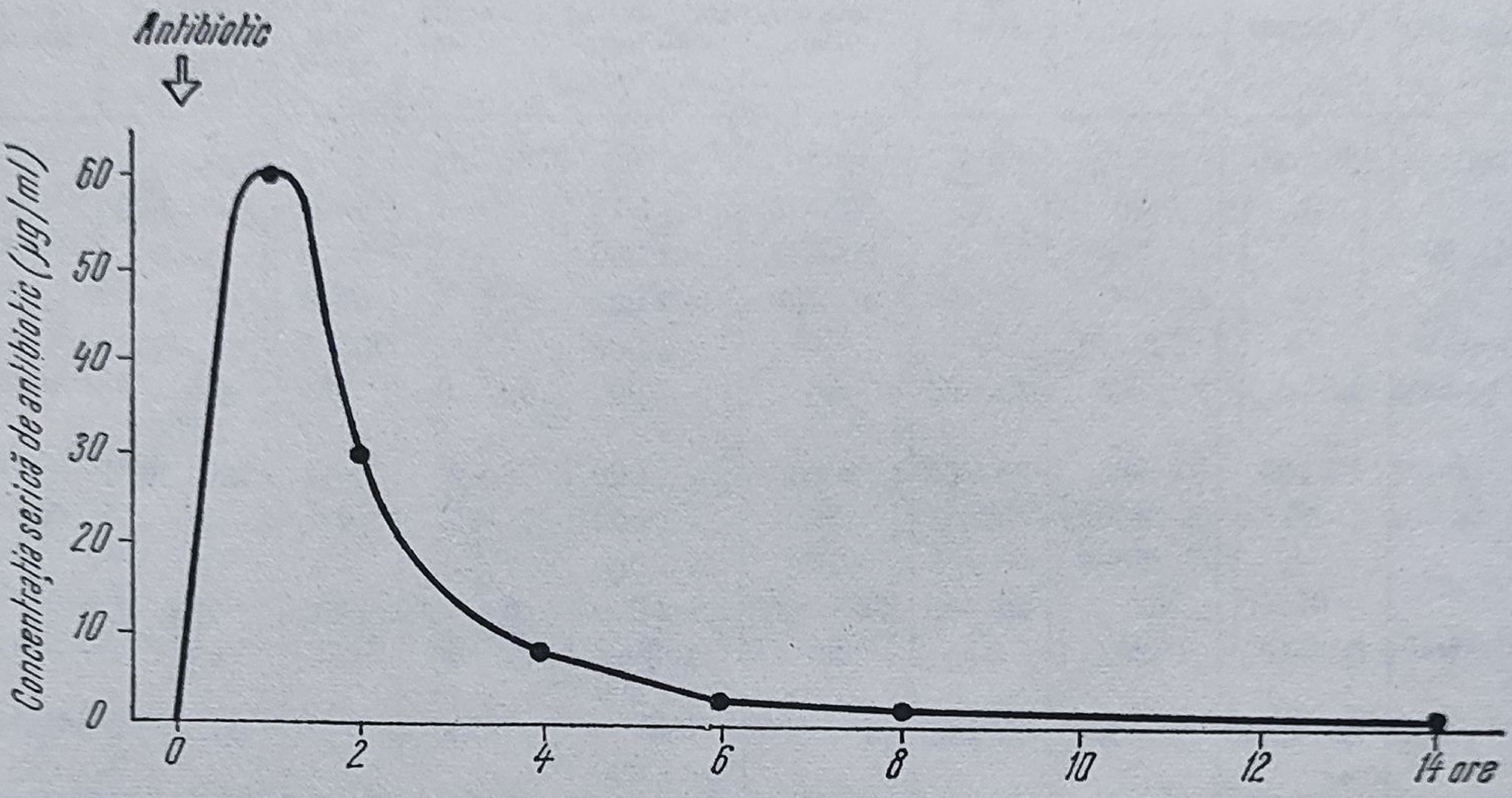


Fig. 17.4. — Reprezentarea grafică a concentrațiilor serice de antibiotic, realizate după o administrare unică, pe un sistem de coordonate cartesiene rectangulare cu valori în progresie aritmetică.

—•—•— valori determinate prin dozări.

— **Concentrație minimă inhibitorie (CMI):** concentrația cea mai mică a unui antibiotic sau chimioterapic, exprimată în μg (U.I.) /ml, care mai are o acțiune bacteriostatică asupra unei anumite tulpini bacteriene.

— **Concentrații serice, exprimare grafică, deducere prin extrapolare**: concentrațiile serice realizate la diferite intervale după administrare — determinate prin dozări repetate — pot fi exprimate grafic în două moduri principale.

Pe coordonate carteziene rectangulare cu valorile în progresie aritmetică: concentrațiile sînt exprimate în μg (U.I.)/ ml pe ordonată și timpul este exprimat în progresie aritmetică în ore pe abscisă. Expresia grafică ia un aspect rectiliniu, cu valorile concentrațiilor mici reprezentate la distanțe mari, ușor de diferențiat. Reprezentarea semilogaritmică are și avantajul că permite aprecierea aproximativă prin *extrapolare*, fără dozări, a unor concentrații de la diferite intervale în cazul în care faza liniară logaritmică a fost determinată prin cel puțin două dozări

Pe coordonate semilogaritmice: concentrațiile sînt exprimate logaritmic (în progresie geometrică, cu ajutorul unei hîrtii gradate logaritmic sau a gradațiilor unei rigle de calcul) în μg (U.I.)/ml pe ordonată, iar timpul este

de antibiotic: una la concentrația maximă și alta la valori situate între 1/5 și 1/20 (preferabil la valori cît mai joase, la interval cît mai mare de la administrare) din concentrațiile serice maxime (fig. 17.5.).

acela al acțiunii antibacteriene *in vivo*, cuplarea în proporție mare (peste 95%) constituie un caracter negativ al medicamentului respectiv, fiind preferabile în general antibioticele cu cuplări în proporții mai mici.

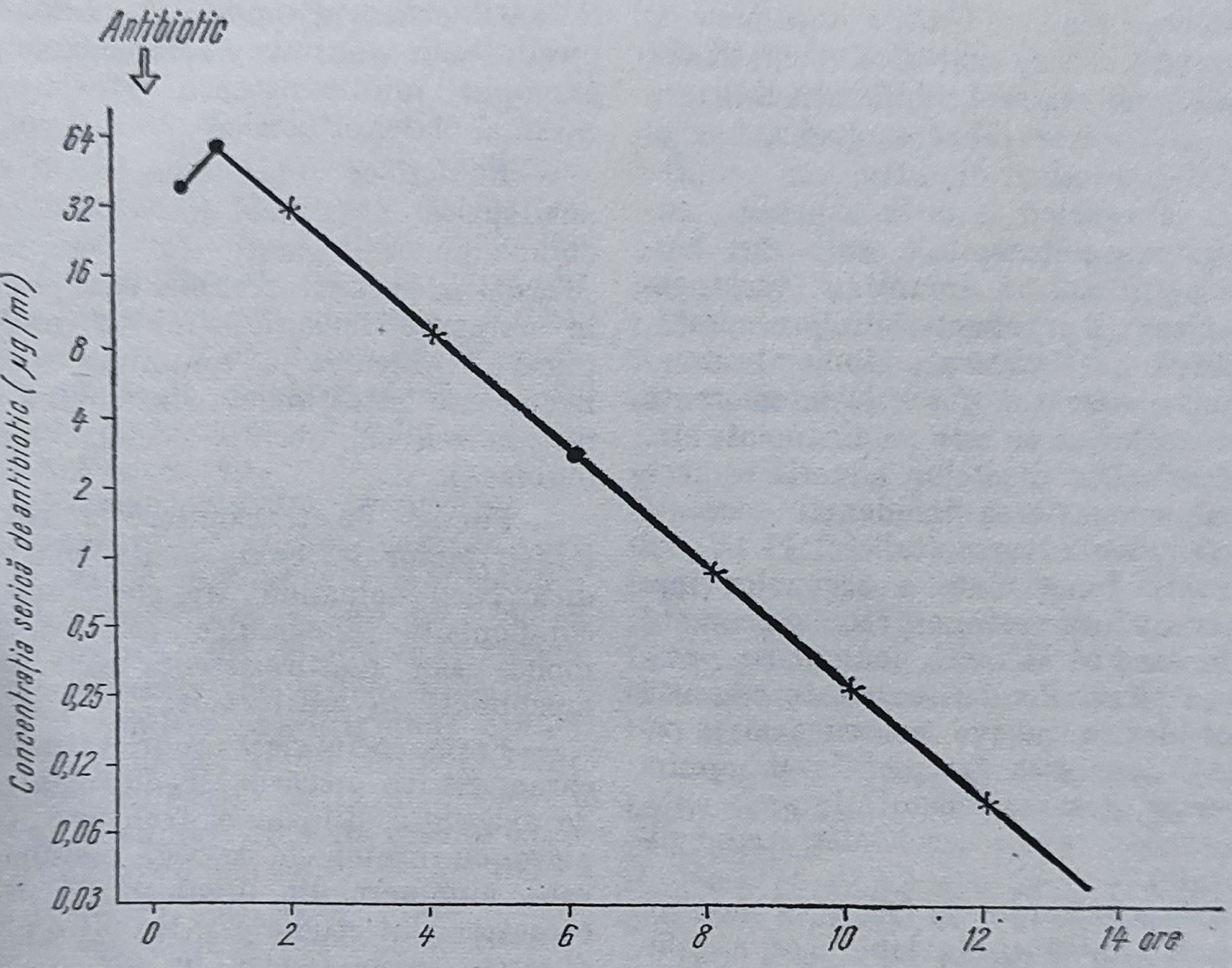


***Fig. 17.5.** — Reprezentarea grafică a concentrațiilor serice de antibiotic, realizate după o administrare unică, pe sistem de coordonate rectangulare semilogaritmice.*

—●—●— valori determinate prin dozare

—×—×— valori determinate prin extrapolare.

— **Cuplare cu proteinele serice:** legare reversibilă cu proteinele (mai ales albuminele) serice care se menține la un procentaj anumit al concentrațiilor serice pentru fiecare medicament în parte. Procentajul de antibiotice cuplat este inactiv asupra microorganismelor. Fără a se putea face încă o relație precisă între gradul cuplării și

— **Eagle, efect:** fenomen întîlnit în tratamentul infecțiilor cu *Streptococcus faecalis* (probabil existent și la alte bacterii) cu penicilină G sau ampicilină și caracterizat printr-un efect bactericid mai redus al concentrațiilor foarte mari de antibiotice decît acela al concentrațiilor care depășesc doar de 8-64 ori CMB.

— **Efecte adverse:** pot fi *locale* (iritații la locul de aplicare muscular, mucos, venos, meningean, nervos etc.) sau *sistemice*. Efectele adverse sistemice recunosc mecanisme variate, uneori mixte, unele încă necunoscute: toxicitate pe anumite organe țintă (în special rinichi, ficat, sistem nervos, măduvă osoasă, mai ales dacă există leziuni anterioare), hipersensibilizare (alergie), dezechilibre ecologice bacteriene (disbiotism digestiv, cu proliferarea exagerată a unor saprofiți, suprainfectare de spital), tulburări biologice (inhibare a imunității, teratogeneză, reacții prin bacterioliză exagerată, avitaminoze, colită pseudomembranoasă cu mecanism obscur), interferențe farmacologice cu alte medicamente etc.

Profilaxia efectelor adverse se face prin: cunoașterea incidenței generale a efectelor adverse (tabelul 17.IV.) și a stării funcționale a organelor mai frecvent interesate, o posologie corectă prin care să se evite acumularea, evitarea asocierilor cu toxicitate crescută (antibiotice nocive pentru același organ), scurtarea terapiei la minimum necesar, dozarea repetată în ser a antibioticelor toxice (mai ales aminoglicozide).

Diagnosticul lor se face prin monitorizare clinică și de laborator a diferitelor tulburări (hemogramă, examene de urină, transaminaze, teste de acuitate auditivă etc.).

Terapia constă în întreruperea antibioticului și tratarea prin metode nespecifice obișnuite a tulburărilor înregistrate.

Desensibilizarea poate fi încercată cu multă prudență, după tehnica folosită la serurile eterologe (Capitolul 6.3.), atunci cînd un anumit antibiotic este absolut necesar pentru obținerea vindecării (de exemplu penicilinele în tratamentul endocarditelor bacteriene).

— **Episom:** ADN bacterian extracromozomial care poate fi autonom (neatașat de cromozom, denumit și plasmidie) sau atașat de cromozom și care este purtător al unor informații genetice suplimentare, neesențiale pentru bacterie (de exemplu rezistența la antibiotice). El poate fi dobîndit, pierdut sau transmis altor bacterii (de exemplu multirezistența extracromozomială la antibiotice).

— **Eubiotice:** chimioterapice sau antiseptice intestinale (de obicei oxichinoleine halogenate ca *Saprosan*, *Mexaform* ș.a.) nerezorabile care pot — în oarecare măsură — inhiba multiplicarea excesivă a anumitor specii bacteriene intestinale, contribuind la restabilirea echilibrului ecologic local (eubioză).

— **Factor de transmitere a rezistenței, factor R:** componentă plasmidică care comandă transferul altor componente plasmidice ce conferă mono- sau multirezistența extracromozomială la antibiotice.

— **Farmacocinezie:** proprietățile — caracteristice fiecărui medicament — de absorbție, difuziune, transport, cuplare cu proteinele serice, metabolizare, eliminare din organism. Aceste caractere sînt studiate și stabilite prin dozarea antibioticelor în ser, lichid articular, peritoneal, pericardic, pleural, țesuturi, spută, secreții sinuzale, fecale, urină, circulația fetală, lapte etc. Cunoașterea acestor proprietăți este foarte importantă în alegerea antibioticelor optime pentru o anumită infecție și un anumit bolnav și, ca atare, pentru conducerea corectă a terapiei.

Caracterele farmacocinetice se pot stabili prin dozări efectuate cu metode fizico-chimice care determină cinetica întregii cantități de antibiotice (par-

tea activă antibacterian şi cea inactivată prin procese biologice ca acetilare, hidrolizare, cuplare cu acidul glicuronic sau proteinele serice, reducere a grupelor nitro- etc.). Aceste caractere sînt importante pentru urmărirea fenomenelor toxice produse prin acumulare de produşi inactivi antibacterian (de exemplu cloramfenicolul).

Caracterele farmacocinetice stabilite prin metode biologice (acţiunea antibacteriană) privesc doar partea activă antibacterian. Aceste caractere sînt foarte importante pentru realizarea unei terapii eficiente. Astfel, de exemplu, cloramfenicolul se concentrează mult în bilă şi urină, dar în cea mai mare parte sub o formă inactivă antibacterian.

— **Farmacodinamie:** proprietăţi de acţiune asupra organismului-gazdă. Cele mai multe dintre antibiotice şi chimioterapice sînt inactive, sau doar foarte puţin active, din punct de vedere farmacodinamic (nu influenţează funcţiile şi celulele organismului) atunci cînd nu depăşesc limita concentraţiilor terapeutice. Ele încep să aibă acţiuni farmacodinamice nedorite (efecte toxice) atunci cînd concentraţiile lor depăşesc pe cele critice toxice (prin supradozare sau deficite funcţionale renale, hepatice etc.), sau cînd sînt administrate pe unele căi particulare (penicilinele aplicate pe sistemul nervos central, aminoglicozidele aplicate pe peritoneu etc.).

— **Nivel de eficienţă bactericidă (NEB):** expresia reciprocă (inversată) a diluţiei maxime de produs patologic (ser, urină, L.C.R. etc.), de la un bolnav aflat sub antibioticoterapie, care mai are acţiunea bactericidă asupra bacteriei care produce infecţia respectivă. Acest nivel se determină de obicei *direct*, inoculînd diluţii succesive de produs patologic cu bacteria etiologică şi făcînd ulterior subculturi. NEB mai poate fi calculat şi *indirect* prin împărţirea concentraţiei serice de antibiotice, dozat pe o bacterie de referinţă care are CMB cunoscut şi exprimat în μg (U.I.)/ml, la CMB a bacteriei etiologice, exprimat în aceleaşi unităţi de mărime.

— **Nivel de eficienţă inhibitorie (NEI):** expresia reciprocă (inversată) a diluţiei maxime de produs patologic (ser, urină, L.C.R. etc.), de la un bolnav aflat sub antibioticoterapie, care mai are acţiune bacteriostatică asupra bacteriei care produce infecţia respectivă. Acest nivel se determină de obicei *direct*, inoculînd diluţii succesive de produs patologic cu bacteria etiologică. NEI mai poate fi calculat şi *indirect*, prin împărţirea concentraţiei de antibiotic din produsul patologic, dozat pe o bacterie de referinţă care are CMI cunoscut şi exprimat în μg (U.I.) /ml, la CMI a bacteriei etiologice, exprimată în aceleaşi unităţi de mărime.

— **Persisteri (bacterii persistente, restante, reziduale):** bacterii care rămîn neinfluenţate de acţiunea antibioticelor şi chimioterapicelor în prezenţa unor concentraţii active asupra majorităţii populaţiei bacteriene, deşi îşi păstrează sensibilitatea. *In vitro*, proporţia persisterilor într-o populaţie microbiană este de cca $10^{-6}-10^{-8}$. *In vivo* proporţia persisterilor este deseori mai mare din cauza unor condiţii locale din focarul infecţios: zone cu concentraţii insuficiente de antibiotice (nevascularizate, edemaţiate, necrotice, abcedate), condiţii de pH, nemultiplicare a bacteriilor (pentru antibioticele active numai în faza de multiplicare) prin epuizare a substratului nutritiv sau prin asociere cu

Efectele adverse ale principalelor

Medicamentul	Tulburări digestive			Toxici		
	Stomatită, glosită, esofagită	Grețuri, vărsături	Diaree	Iritație locală (parenteral)	Renală	Hepatică
Peniciline	±	+(+++)	+	+(+++)	+(++)	—
Cefalosporine	±	±	—	+(+++)	+	±
Streptomicină	—	±	±(++)	±	±	—
Kanamicină	—	±	±(++)	±(++)	+(+++)	—
Gentamicină	±	—	—	±	+(++)	±
Polipeptide	—	—	—	±	++(+++)	—
Macrolide	—	+	+	+(++)	—	—(+)
Lincosanide	—	—	+(+++)	±	—	—
Rifampicină	—	+(++)	+(++)	—	±(+++)	+(+++)
Tetracicline	+	+	++	+(+++)	±	++

Legendă. Incidență relativă: +++ frecventă (∧5%);

Tabelul 17.IV.

antibiotice și chimioterapice

tate					Hipersensibilizare				
Nervoasă	Pe hematopoieză			Crescută la nou-născut, imatur	Erupții	Febră medicamentoasă	Eozinofilie	Șoc anafilactic	Observații
	Leucopenie	Anemie	Purpură						
±	±	±	±	—	++	±	±	±	Șocul este rar, dar foarte grav
—	±	—	—	—	+	±	±	±	
+(+++)	+	±	±	da	++	+	++(+++)	±	
++(+++)	±	±	±	da	±	+	+(++)	±	Lezarea perechii VIII este ireversibilă
+(++)	±	±	±	da	±	±	±	±	Lezarea perechii VIII este ireversibilă
++(+++)	±	—	—	—	±	±	±	—	
—	—	—	—	—	±	±	±	±	Estolatul de eritromicină poate produce icter colestatic
—	±	—	±	—	+(++)	—	—	—	Colita pseudomembranoasă este foarte gravă
—	±	±	±	da	±	±	±	±	Incidență crescută la administrare intermitentă
—	±	—	±	da	+	±	±	±	Colorarea dinților și tulburări osoase la copiii mai mici de 6 ani

++ relativ frecventă *(1–5%)*; + rară *(<1%)*; ± foarte rară; — absentă

Medicamentul	Tulburări digestive			Toxici		
	Stomatită, glosită, esofagită	Grețuri, vărsături	Diaree	Iritație locală (parenteral)	Renală	Hepatică
Cloramfenicol	±	+	+(+++)	±	—	±
Metronidazol	±	+(++)	—(±)		—(±)	—
Sulfamide	—	+(+++)	±	+	+(+++)	±
Cotrimoxazol	—	+(+++)	+		++(+++)	+(++)
Acid nalidixic	—	++	++		—	—
Nitrofurantoin	—	+++	—		—	—
Izoniazidă	—	+++	+	—	+	+(+++)
Etambutol	—	++	—		±	±
Etionamidă	—	++(+++)	±	±	—	++(+++)
PAS	—	+++	++	±	±	+(++)
Pirazinamidă	—	+(++)	—		±	+(+++)
Cicloserină	—	++	+		—	—
Amfotericină B	—	+++	+++	+++	+++	±
5-fluorocitozină	—	±	±	±	—	±
Clotrimazol	—	++(+++)	+(+++)	—	—	—

Legendă. Incidență relativă: +++ frecvent (>5%);

(continuare) *Tabelul 17.IV.*

tate					Hipersensibilizare				Observaţii
Nervoasă	Pe hematopoieză			Crescută la nou-născut, imatur	Erupţii	Febră medicamentoasă	Eozinofilie	Şoc anafilactic	
	Leucopenie	Anemie	Purpură						
±	±	±	±	da	±	—	±	±	Agranulocitoza este mortală
—(+)	±	—	—	?	±	—(±)	—	—	Ingestia de alcool accentuează tulburările digestive şi neurologice
±	+	±	±	da	±	±	±	±	
±	+(+++)	±	±	da	±	±	+(+++)	±	
+	+	±	—	—	++	±	±	±	
+++	—	±	—	da	+	+	+	±	Pneumonii, în administrări prelungite
++(+++)	±	+(++)	±	da	±	±	++	±	
+(++)	±	±	±	da	±	±	±	±	
++(+++)	±	±	±	da	+(++)	±	±	±	
±	±	+(++)	±	da	±	±	±	±	
±	±	±	±	da	±	±	±	±	
+++	±	±	±	da	±	+(++)	±	±	
+++	±	+	—	da	—	+++	—	—	Lezarea renală este ireversibilă
—	++	—	—	da					
+(++)	—	—	—		+(++)	—	—	—	

++ relativ frecventă (1—5%); + rară (< 1%); ± foarte rară; — absentă

antibiotice bacteriostatice etc. Persisterii pot fi lichidaţi doar prin mecanismele de apărare ale organismului-gazdă (în special fagocitoza), sau prin rezolvarea chirurgicală a focarului. Ei au rol important în întîrzierea unor vindecări (endocardite infecţioase, tuberculoză, lepră, infecţii stafilococice, bruceloză), în producerea unor recăderi (tifos exantematic, febră tifoidă), în stabilirea unor stări de purtători de germeni. Persistenţa nu trebuie confundată cu rezistenţa la antibiotice care apare în populaţiile bacteriene prin mutaţii primare (spontane) sau secundare (dobîndite sub contactul cu antibioticele) şi care are de obicei o incidenţă mai mică decît aceea a persisterilor, fiind de ordinul 10^{-6}—10^{-13}.

— Plasmidie: ADN bacterian autonom (neataşat de cromozom) purtător al unor informaţii genetice suplimentare, neesenţiale pentru bacterie (de exemplu caracterul de rezistenţă la antibiotice), care pot fi dobîndite, pierdute sau transmise altor bacterii.

— Relaţia concentraţie-timp integrată sau suprafaţa de sub curbă: relaţie dintre concentraţiile serice/tisulare şi timp exprimată prin suprafaţa aflată sub curba care reprezintă aceste concentraţii (fig. 17.3. şi 17.4.). Acest parametru are un rol, în parte încă obscur, în obţinerea unui efect antibacterian corect. Se pare, din ce în ce mai mult, că este mai important — pentru a obţine efecte terapeutice bune — a realiza pe anumite perioade minime de timp şi discontinuu concentraţii maxime bactericide sau bacteriostatice netoxice, decît de a realiza suprafeţe extinse situate sub curbă. Problema interpretării se complică prin faptul că deseori suprafaţa de sub curbă este strîns corelată cu concentraţiile maxime.

— Rezistenţă la antibiotice şi chimioterapice: absenţa efectului antibacterian la concentraţiile nepericuloase de medicamente realizabile la bolnav. Ea este o noţiune *absolută* (rezistenţa naturală totală a unor specii bacteriene la anumite antibiotice) sau *relativă*, în funcţie de mai mulţi parametri (CMI, concentraţiile şi pH-ul de la nivelul focarului infecţios etc.).

Rezistenţa naturală (de specie) sau toleranţa la unele antibiotice, este o proprietate — fixă genetic — a tuturor membrilor unei populaţii microbiene dintr-o anumită specie. Aşa de pildă, toate speciile de *Staphylococcus* sînt retistente la metronidazol.

Rezistenţa dobîndită, caracterizează anumite variante microbiene ale unor specii din categoria celor care sînt de cele mai multe ori sensibile la anumite medicamente.

Dobîndirea rezistenţei se poate face prin mai multe mecanisme care au incidenţă şi valoare practică variată.

Rezistenţa cromozomială se produce prin *mutaţii*, fenomen genotipic (se transmite vertical bacteriilor descendente) care apar spontan (nu este necesar contactul cu antibiotice) sau indus (agenţii mutageni), rar (cca 10^{-6} —10^{-13} dintr-o populaţie bacteriană) şi brusc. Ea este de obicei definitivă (rareori există mutaţii reverse) şi se referă de obicei la un singur medicament. Această rezistenţă primară are rareori importanţă practică (reprezintă cca. 10% din rezistenţele apărute în clinică), ea putînd sta la baza unei rezistenţe dobîndite doar printr-o selecţie secundară a mutantelor rezistente în cursul unei antibioticoterapii conduse incorect.

În afara mutantelor rezistente, selecţia mai poate interesa şi unii membri ai populaţiei bacteriene care au devenit mai rezistenţi prin mecanisme

de *adaptare*, fenotipice (netransmisibile vertical), care ţin de condiţiile de mediu, apariţia unor enzime adaptative şi dezvoltarea unor noi căi metabolice. Rezistenţa fenotipică, uşor reversibilă, are o importanţă practică şi mai mică.

Rezistenţa plasmidică (episomală, extracromozomială, transmisibilă, „infecţioasă") se produce prin transferul unui factor genetic de rezistenţă conţinut de unele bacterii în plasmidii (episomii autonomi) care sînt materiale genetice extracromozomiale suplimentare, neesenţiale, pentru bacterie şi care pot fi transmise, prin contact fizic, unor bacterii de aceeaşi specie sau înrudite. Mecanismul transmiterii acestei rezistenţe poate fi *conjugarea* (prin pili sexuali), *transducţia* (prin bacteriofagi), sau — rareori *transformarea* (transfer direct al unui fragment de ADN).

Rezistenţa plasmidică transmisă orizontal („infecţios", interbacterian) poate fi transmisă şi vertical (genotipic, bacteriilor descendente), este reversibilă (spontan sau indus de unele substanţe chimice), interesează deseori concomitent un grup de mai multe antibiotice (multirezistenţă) şi este posibilă pentru cele mai multe antibiotice (fac excepţie rifampicina, acidul nalidixic şi fusidic, polimixina B, bacitracina). Ea este frecvent întîlnită în practică (80-90% din rezistenţele dobîndite) în situaţiile în care se produc colonizări cu bacterii cu rezistenţă plasmidică (în lipsa antibioticoterapiei), cum se întîmplă cu unii bolnavi recent internaţi în spital în condiţii deficitare igienic, sau de imunodeprimare.

Rapiditatea instalării rezistenţei dobîndite se face după mai multe tipuri, în funcţie de antibiotic (tabelul 17.I. fig. 17.6.). Rezistenţa de *tip penicilinic* se dezvoltă lent, progresiv, în mai mult trepte — după foarte numeroase generaţii bacteriene — şi se produce de obicei prin selecţia mutantelor rezistente în funcţie de concentraţiile subactive de antibiotic realizate. Rezistenţa de *tip streptomicinic* se instalează rapid, într-o singură treaptă, după doar cîteva generaţii bacteriene. Ea se produce prin mutaţii sau prin transmitere plasmidică şi nu este dependentă de concentraţiile de antibiotic realizate. Rezistenţa de *tip intermediar* (eritromicinic) are caractere situate între acelea ale primelor două tipuri de rezistenţă descrise.

Gradul rezistenţei, din punct de vedere clinic, este variabil în funcţie de concentraţia minimă inhibitorie şi de concentraţiile de antibiotic realizabile la locul conflictului dintre bacterie şi organismul-gazdă.

Mecanismnl rezistenţei veritabile (dependente de bacterie) este variat: formarea de enzime inactivante (de exemplu β—lactamaze, ca penicilinazele şi cefalosporinazele, amidaze etc.), scăderea permeabilităţii la antibiotice, stabilirea unor noi căi metabolice, scăderea metabolismului (bacterii „dorminde"), producerea crescută de antagonişti (în cazul medicamentelor cu mecanism de acţiune competitiv), pierderea peretelui celular (protoplaştii, sferoplaştii, formele L sînt rezistente la antibioticele active pe sinteza peretelui celular) ş.a.

Falsa rezistenţă, care explică unele eşecuri terapeutice, nu depinde de bacterie ci de alte condiţii. Aşa sînt: nerealizarea unei concentraţii active de antibiotic în focarul infecţios datorită unei posologii inadecvate, nepătrunderii antibioticului în focarul izolat de circulaţie (necroză, abcedare, închistare), inactivării rapide a antibioticului de către organismul gazdă

(de exemplu, izoniazida) sau de către unele bacterii saprofite aflate în preajma focarului infecţios (rezistenţa „de împrumut" a streptococilor β-hemolitici grupa A la penicilina inactivată de de antibiotice sau între antibiotice cu acelaşi mecanism de acţiune şi ea poate fi *unilaterală* (o bacterie rezistentă la antibioticul A este rezistentă la antibioticul B, dar nu invers), sau *bilate-*

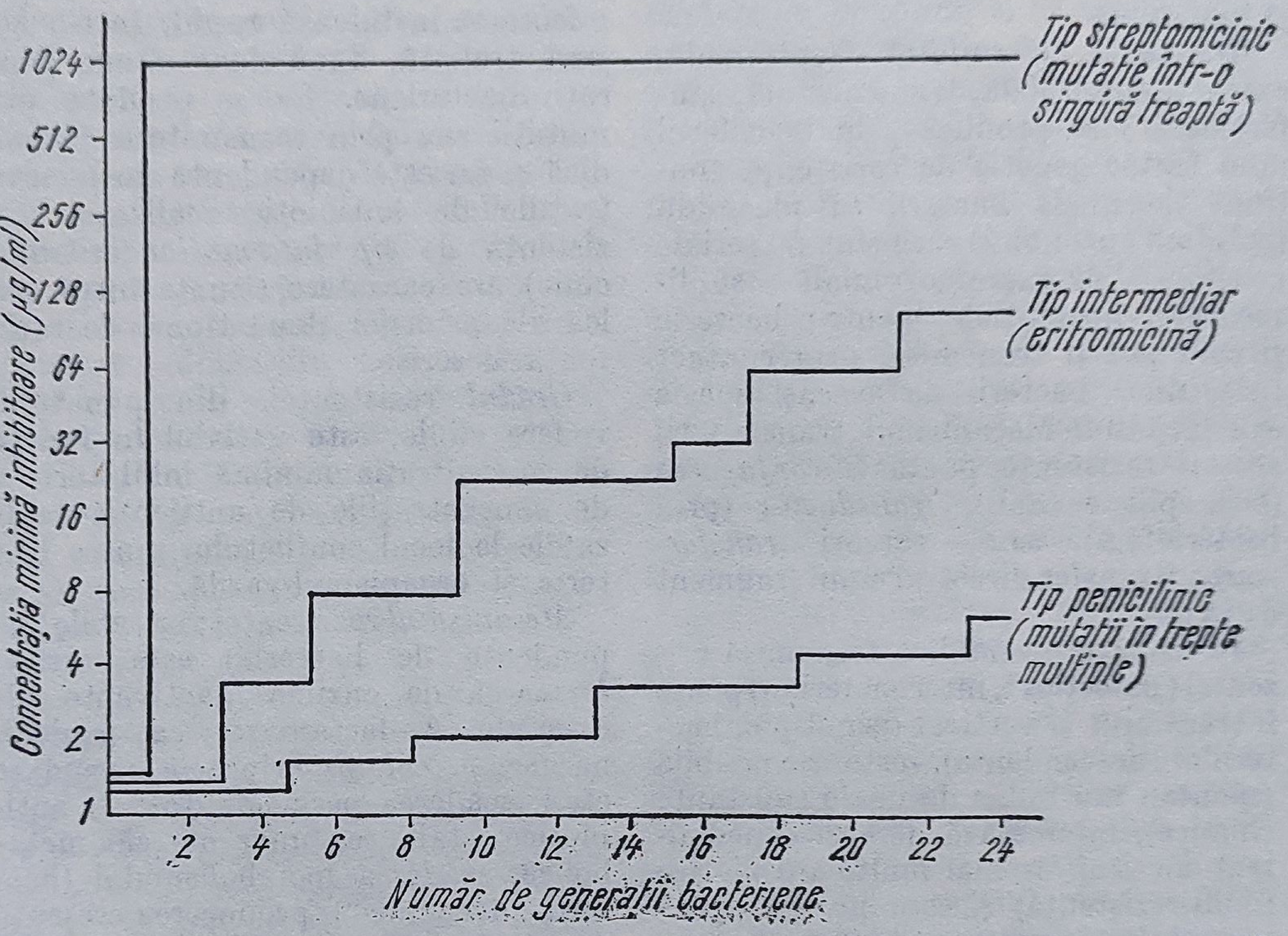


Fig. 17.6. — Rezistenţa la antibiotice dobîndită. Tipuri schematice de rapiditate a instalării.

penicilinaza unor stafilococi aflaţi în vecinătate). Alte eşecuri atribuite eronat rezistenţei sînt datorite suprainfectării cu alte bacterii rezistente, sau tulburărilor funcţionale sau lezionale grave care persistă sau progresează — uneori — chiar după lichidarea bacteriei etiologice.

O bacterie poate fi *mono-* sau *multirezistentă.*

Rezistenţa încrucişată (paralelă) se manifestă în cadrul aceleiaşi familii

rală (rezistenţă la antibioticele A şi B în ambele sensuri).

— **Rezistenţa eterogenă (eterorezistenţa):** rezistenţa unor stafilococi la meticilină (poate şi la alte β-lactamine), existentă doar la o parte din populaţia bacteriană. Ea poate trece neobservată la antibiogramele difuzimetrice obişnuite şi poate fi la originea unor eşecuri terapeutice. Depistarea ei se poate face prin anumite măsuri tehnice: inocul bogat, medii hipertone

(cu clorură de sodiu 5%), incubare la 30—35°C.

— Spectru de acţiune al antibioticelor şi chimioterapicelor: speciile de bacterii sensibile în general la un cocii şi meningococii la penicilina G). Cunoaşterea spectrului general de acţiune constituie unul dintre criteriile principale de alegere a unui antibiotic în infecţiile în care agentul etio-

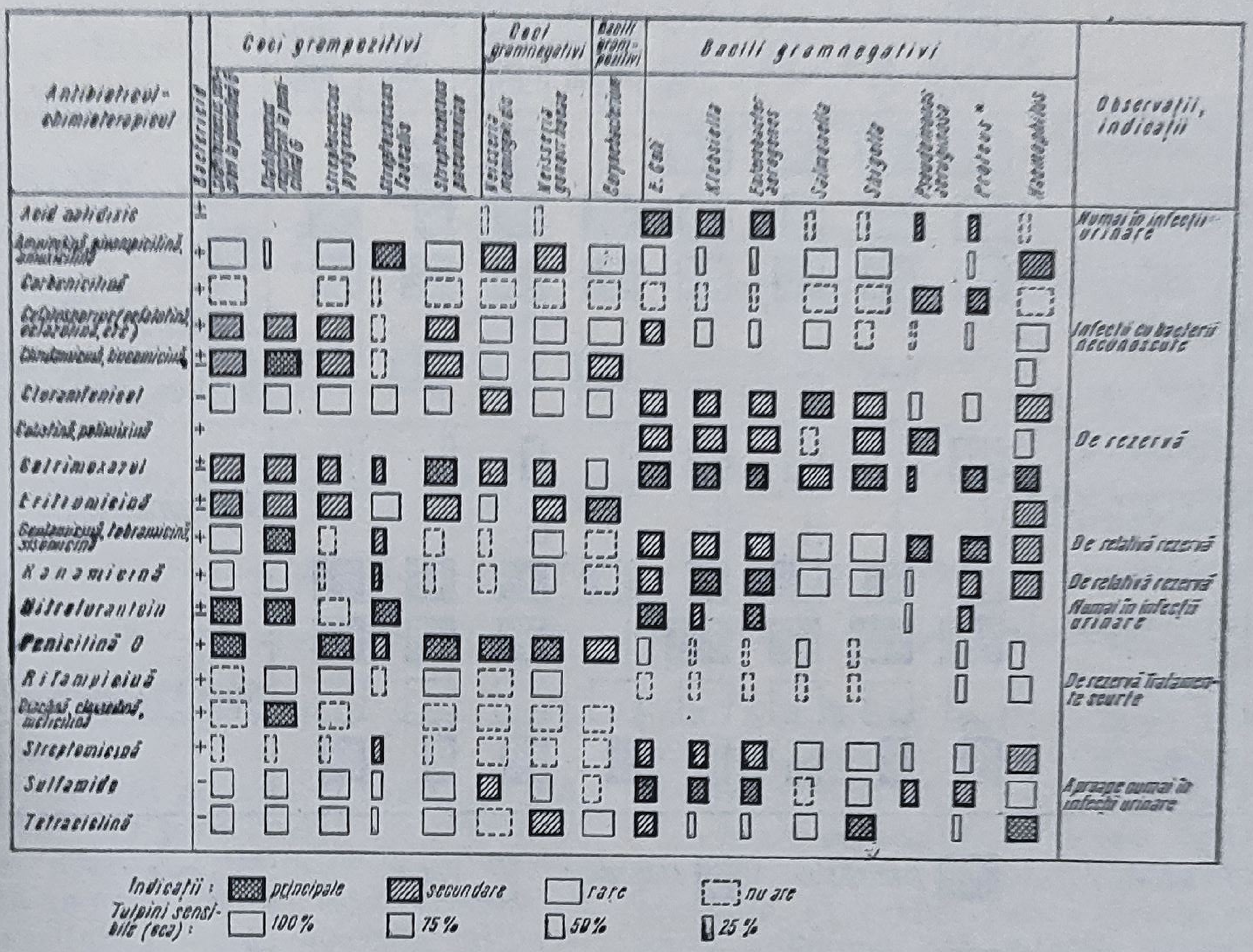


Fig. 17.7. — Spectrul de acţiune a antibioticelor şi chimioterapicelor asupra principalelor bacterii aerobe.

Acţiune bactericidă: — nulă; ± slabă; + intensă.

Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ procentul tulpinilor sensibile la concentraţiile de antibiotic realizabile *in vivo*. Cu cît dreptunghiul este mai mic, cu atît antibiograma este mai necesară.

* *Proteus* indol-negativ *(mirabilis)* este deseori apreciabil mai sensibil la diversele antibiotice decît cei indol-pozitivi *(vulgaris, morganii, rettgeri)*.

anumit antibiotic sau chimioterapic (fig. 17.7., 17.8., 17.9.). În cadrul celor mai multe specii există de obicei variaţii mari — în timp şi spaţiu — ale sensibilităţii care nu pot fi determinate decît prin antibiogramă. Doar puţine bacterii sînt constant sensibile la anumite antibiotice (de exemplu streptococii β-hemolitici grupa A, pneumologic nu este disponibil pentru antibiogramă.

— Staphylococcus sp., rezistenţă la β-lactamine: are particularităţi cu importanţă practică clinică.

Rezistenţa cromozomială este intrinsecă (independentă de producerea de β-lactamaze şi ca atare exprimată şi faţă de β-lactaminele rezistente

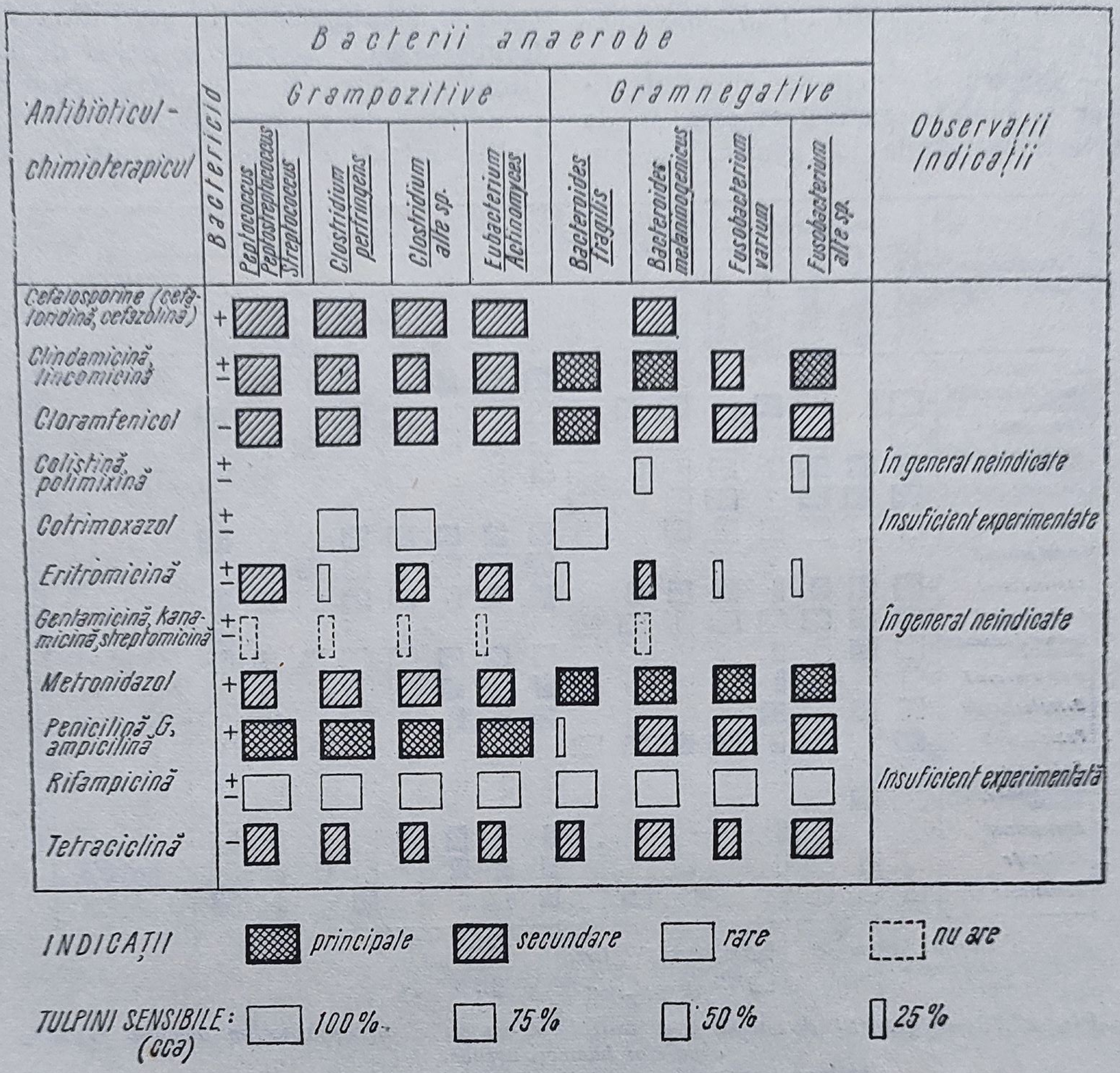


Fig. 17.8. — Spectrul de acţiune a antibioticelor şi chimioterapicelor asupra principalelor bacterii anaerobe.
Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ procentajul tulpinilor sensibile la concentraţiile de antibiotic realizabile *in vivo*.

la β-lactamaze), se manifestă de obicei încrucişat între toate β-lactaminele, este însoţită deseori de rezistenţă şi la alte antibiotice şi este dobîndită *in vivo* lent, prin *selecţia mutantelor rezistente*. Mutantele rezistente la meticilină şi izoxazolilpeniciline sînt de 3 tipuri. *Mutantele rezistente de nivel jos* (CMI relativ joase) — care produc de obicei şi penicilinază şi pot fi sensibile la cefalosporine — şi *mutantele rezistente de nivel înalt* (CMI este înalt) pot fi depistate prin metodele obişnuite şi sînt rar întîlnite. Mai frecvent sînt întîlnite *mutantele eterorezistente* (rezistenţa interesează doar o parte din populaţia bacteriană) care

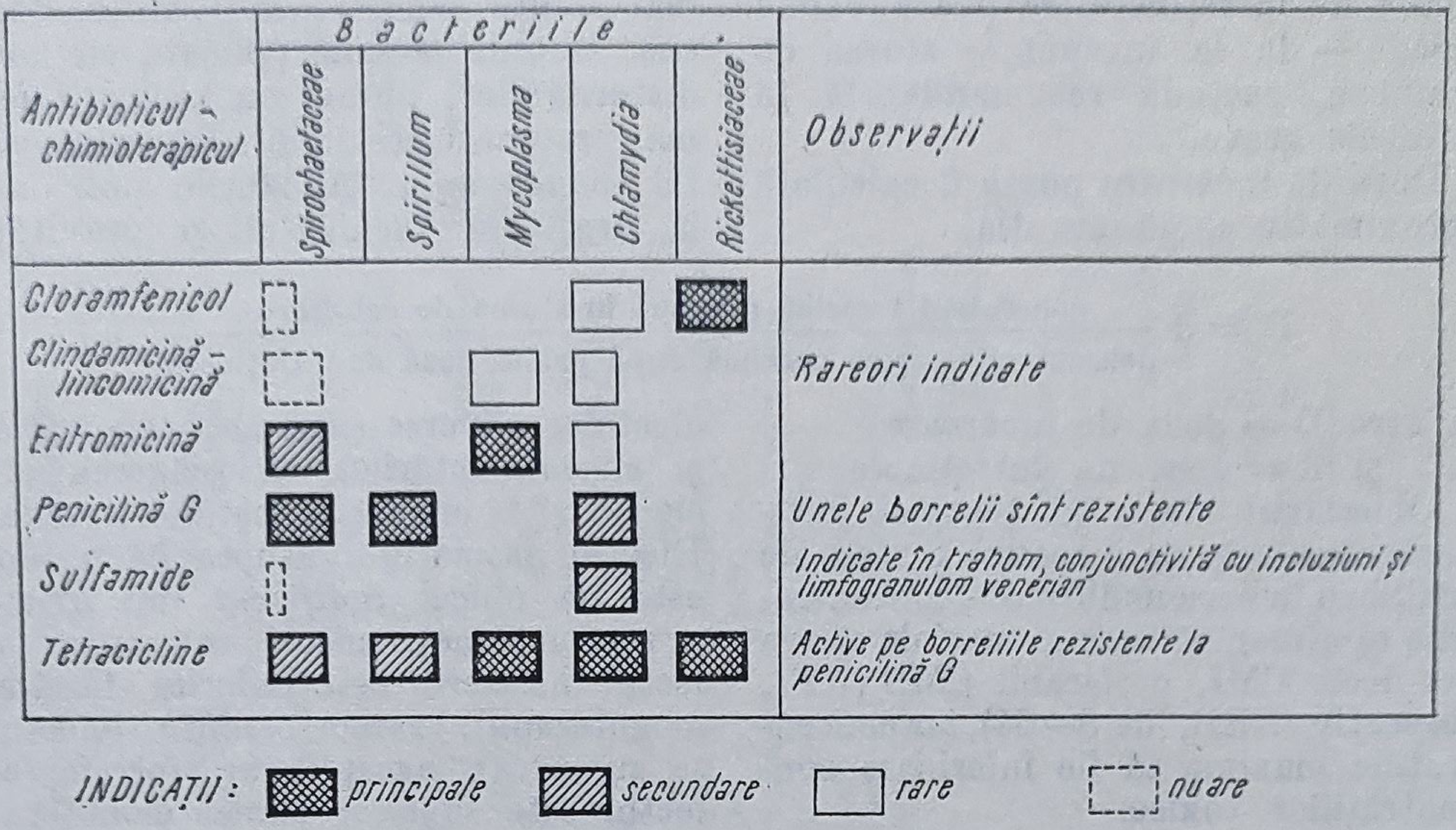


Fig. 17.9. — Spectrul de acțiune a antibioticelor și chimioterapicelor asupra unor bacterii particulare.
Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ incidența tulpinilor sensibile.

pot fi evidențiate doar prin metode speciale.

Rezistența plasmidică constă în producerea de penicilinază (se manifestă deci doar față de penicilinele inactivate de penicilinază), este variabilă ca intensitate și foarte frecvent întîlnită.

În general, tulpinile de *Staphylococcus* sînt împărțite bimodal (disociat) din punctul de vedere al sensibilității la β-lactamine: un procentaj redus (10-30%) este sensibil la concentrații mici de penicilină G (CMI 0,02—0,2 U.I./ml) care este pentru ele antibioticul de elecție, iar restul sînt foarte rezistente (intrinsec sau prin producere de penicilinază) la penicilina G, fiind însă sensibile la izoxazolilpeniciline și meticilină care sînt în acest caz antibioticele de elecție. Un procentaj foarte mic (sub 10%), dar se pare în creștere, este rezistent și la aceste antibiotice, terapia trebuind a fi făcută cu lincosanide, gentamicină, macrolide, peptolide, vancomicină, acid fusidic, cotrimoxazol.

— **Stare de echilibru** *(steady state):* profilul relativ echilibrat, staționar, orizontal al curbei care exprimă raportul dinamic concentrație (serică, tisulară)/timp care se realizează în terapia continuă între două doze succesive în cazul în care resorbția și eliminarea antibioticului sînt aproximativ egale.

Aplicînd de la început *doze de întreținere*, egale între ele și la intervale de timp egale (notate τ), într-o posologie corectă, starea de echilibru este realizată lent, după cîteva administrări (în general 4-6), după un efect inițial — limitat — de acumulare (fig. 17.2., 17.3.)

Aplicînd o *doză inițială de încărcare*, mai mare de 1,5—4 ori decît

dozele de întreţinere, se poate realiza repede — de la început — starea de echilibru, metodă recomandabilă în infecţiile grave.

Doza de încărcare poate fi calculată aproximativ după ecuaţia

$$D = d \frac{\text{concentraţia serică maximă în starea de echilibru}}{\text{concentraţia serică maximă după prima doză de întreţinere}}$$

în care D = doza de încărcare
și d = doza de întreţinere.

Obiectivul clasic al terapiei antibacteriene este de a realiza o stare de echilibru în care nadirul ei (concentraţiile minime), să fie mai mari de cîteva ori decît CMI, preferabil CMB (NEI, respectiv NEB, de 8—64), iar concentraţiile maxime să fie inferioare concentraţiilor toxice.

Concepţia stării de echilibru este actualmente înlocuită progresiv de realizarea intermitentă a concentraţiilor de antibiotic active amintite, la intervale mici (terapia relativ continuă), sau doar de două ori în 24 ore (terapia discontinuă), metode care prezintă reale avantaje în multe infecţii, inclusiv cele severe.

— Terapie, cauze de insucces: cele mai frecvente și mai importante sînt *extrinsece*, depinzînd de medic (erori de diagnostic etiologic, indicaţii, aplicare, control al eficienţei și nocivităţii terapiei specifice și nespecifice etc.). Acestea sînt în cea mai mare parte evitabile.

O parte mai redusă sînt *intrinsece*, depinzînd de bacterie (virulenţă, rezistenţă etc.) și de bolnav (teren, localizări grave ale infecţiei, complicaţii nespecifice etc.). Acestea pot fi mai greu și doar parţial evitate. Tabelul 17.V. redă principalele cauze de insucces al terapiei antiinfectioase.

— Terapie combinată (asociată): administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente antibacteriene. Metoda trebuie aplicată cu mult discernămînt, numai cu indicaţii ferme, preferînd ori de cîte ori este posibil *monoterapia*. Abuzurile pot duce la creșterea incidenţei și gravităţii efectelor adverse (mai ales cele toxice și suprainfectările), la scăderea eficienţei și la creșterea costului terapiei.

Efectul asociaţiilor asupra bacteriilor este de obicei *indiferent* (nu există o interacţiune), uneori *antagonist* (efectul asocierii este inferior fiecărei monoterapii), rareori *aditiv* (efectul se sumează), excepţional *sinergic* (efectul este superior sumei monoterapiilor).

Indicaţiile corecte ale terapiei asociate presupun o bună cunoaștere a antibioticelor, a bacteriilor (sensibilitatea lor *in vitro* și *in vivo*) și a bolnavului. Principalele indicaţii sînt redate în tabelul 17.VI.

Principiile generale ale terapiei asociate, care pot fi doar în cazuri speciale încălcate, urmăresc scăderea efectelor nedorite.

— Se pot asocia antibiotice bactericide cu mod de acţiune diferit.

— Nu se asociază antibiotice bactericide cu altele bacteriostatice.

— Asocierea bacteriostaticelor între ele este de obicei indiferentă, cel mult aditivă, rareori antagonistă.

— Nu se asociază antibiotice din aceeași familie, cu rezistenţă încrucișată (diverse tetracicline, macrolide, aminoglicozide, sufamide etc. între ele). Excepţie face asocierea penicilinei V la alte peniciline pentru creșterea și prelungirea concentraţiilor acestora din urmă prin competiţie de excreţie tubulară.

Tabelul 17.V.

Principalele cauze de insucces ale antibioticoterapiei și chimioterapiei antibacteriene

Agent etiologic		Bolnav			Terapie	
Bacterie	Medii, diagnostic	Teren	Localizarea infecției	Complicații nespecifice	Etiologică (antibiotice, chimioterapice)	Patogenică, a complicațiilor
Virulență ++ Rezistență + Persisteri + Infecții mixte + Suprainfecțări +	Recoltare defectuoasă +++ Transport defectuos +++ Omiterea frotiurilor +++ Medii necorespunzătoare +++ Diagnostic eronat: incomplet (omiterea anaerobilor etc.) ++ exagerat (oportuniști nesemnificativi) +++	Disfuncții, leziuni preexistente +++ Imunodeprimare: boli de fond ++ iatrogenă + vîrste extreme ++ subnutriție + genetică ±	Profundă (părți moi, oase, viscere etc.) + Meninge, creier + Endocard, pericard + Vase (pelviene etc.) ++	Anemie, hemoliză + Hipoproteinemie + Insuficiență renală ++ Insuficiență hepatică + Insuficiență circulatorie ++ Insuficiență respiratorie + Determinări neurologice + Tromboflebite, embolii ++ Coagulare intravasculară ++ Autoimunizare +	Indicații greșite +++ Supraestimare a valorii +++ Antibiotice nepotrivite +++ Antibiotice perimate ± Aplicare greșită: tardivă + supradozare + subdozare +++ intervale + durată + Omiterea terapiei locale ++ Asocieri greșite ++ Interferențe medicamentoase: cu alte antibiotice + cu alte medicamente + Inactivare exagerată ± Omitere de către bolnav + Efecte adverse + Nemonitorizare de laborator + Neaplicare a antitoxinelor (difterie, botulism, tetanos) ± Antibioticoprofilaxie exagerată ++	Omiterea drenării colecțiilor +++ Terapii de echilibrare nespecifică insuficiente +++ Aport alimentar insuficient +

Legendă: Incidență relativă:
± foarte rară;
\+ rară
++ relativ frecventă
+++ frecventă

Tabelul 17.VI.

Principalele indicații ale asocierilor de antibiotice

Indicații		Asocieri folosite	Observații
Infecții (obiective)	Boala, etiologia		
Terapia celor severe cu etiologie necunoscută sau mixtă (Lărgirea spectrului de acțiune)	Septicemii Endocardite Pneumonii Peritonite Meningite	De obicei β-lactamine + + aminoglicozide	În suspiciune de etiologie anaerobă se asociază și lincosanide sau metronidazol, cloramfenicol, eritromicină, tetraciclină
Terapia celor în care se poate dezvolta repede rezistența la monoterapie (Întîrzierea dobîndirii rezistenței)	Tuberculoza *Staphylococcus* sp.	Izoniazidă + etambutol + rifampicină sau altele Oxacilină + gentamicină	Utilizare curentă Utilizare în cazuri speciale
Terapia celor cu agenți puțin sensibili (Obținerea de efecte aditive sau sinergice)	*Staphylococcus* sp. *Pseudomonas* sp. *Proteus* indolpozitivi *Streptococcus faecalis* Micoze sistemice	Oxacilină + gentamicină Gentamicină + colistină + carbenicilină Gentamicină + carbenicilină Penicilină G/ampicilină + aminoglicozide Amfotericină B + 5-fluorocitozin	
Terapia celor cu localizări greu accesibile (Realizarea de concentrații active în focarul infecțios)	Meningite Pleurezii	Ampicilină + aminoglicozide Diverse antibiotice antibacteriene, antituberculoase	Se asociază terapia locală cu antibiotice nepenetrabile (aminoglicozide, polipeptide)
Terapia celor plurietiologice de severitate medie — mare (Lărgirea spectrului de acțiune)	Infecții urinare Pneumonii Bronșită cronică Infecții genitale feminine	Cotrimoxazol Cotrimoxazol, penicilinë + kanamicină/gentamicină Cotrimoxazol Penicilină + kanamicină Cotrimoxazol	
Profilaxia celor cu agenți imprevizibil la bolnavi cu risc mare (Lărgirea spectrului de acțiune)	Valvulopatii Intervenții pe colon Intervenții pe oase Intervenții cardiovasculare Imunodeprimări	Penicilină G + streptomicină Lincosanide + aminoglicozide Oxacilină + gentamicină Oxacilină + gentamicină Oxacilină + gentamicină + nistatină	Administrare scurtă, pe perioada riscului maxim

— Se pot asocia între ele β-lactamine cu spectru de acţiune diferit (penicilină G, oxacilină, ampicilină, cefalosporine).

— Se evită asocierea antibioticelor cu efecte toxice pe acelaşi organ (de exemplu aminoglicozide+polipeptide).

— Se evită asocierile de antibiotice cu eliminare biliară intensă (mai ales la icterici) din cauza riscului de acumulare competitivă (macrolide, rifampicină, lincosanide).

— Asocierile cele mai recomandabile sînt: β-lactamine + aminoglicozide, medicamente antituberculoase între ele, sulfametoxazol + trimetoprim (cotrimoxazol).

— Se evită în general asocierile β-lactaminelor cu macrolidele, lincosanidele, rifampicina, novobiocina, din cauza relativei frecvenţe a antagonismelor posibile.

— Dozele pentru fiecare antibiotic trebuie să fie în general cele normale pentru fiecare în parte. Doar în unele cazuri se pot folosi doze mai mici (de exemplu în tuberculoză).

— Nu se recomandă asocierile fixe din preparatele comerciale de combinaţii antibiotice.

— Administrarea pe toate căile se face separat, în nici un caz amestecînd medicamentele în aceeaşi seringă sau flacon de lichid vehiculant.

— Se controlează rezultatul asocierii *in vitro* (antibiograme speciale) şi *in vivo* (testarea acţiunii antibacteriene a serului).

Se controlează des eventualele efecte adverse.

— **Terapie continuă:** schemă terapeutică clasică cu administrări de antibiotice în perfuzie continuă sau prize apropiate la 3—6 ore prin care se urmăreşte menţinerea continuă, sau cel puţin la jumătatea intervalului dintre administrări (terapie relativ continuă), a unor concentraţii serice bacteriostatice sau bactericide de cîteva ori superioare CMI — respectiv CMB — a agentului infecţios (fig. 17.2., 17.3.). Antibioticoterapia continuă începe să fie înlocuită tot mai frecvent cu antibioticoterapia discontinuă care are numeroase avantaje.

— **Terapie discontinuă sau intermitentă:** schemă terapeutică recent dezvoltată, caracterizată prin administrări de antibiotice distanţate mult (cca 12 ore pentru bacteriile obişnuite şi 3—4 zile pentru *Mycobacterium tuberculosis)*, astfel încît să se realizeze perioade intercalate de durată variabilă — în funcţie de viteza multiplicării bacteriene — în care să nu existe în organism concentraţii active (fig. 17.2., 17.3.). Metoda se bazează pe existenţa unei bacteriopauze — de durată variabilă — după întreruperea contactului cu antibioticele şi pe obiectivul de a surprinde noile generaţii bacteriene în plină multiplicare, fapt care le face exclusiv sau mai sensibile la numeroase antibiotice. Intervalele nu trebuie să depăşească mult perioada de refacere a bacteriilor influenţate de antibiotice, după care ele reîncep să se multiplice.

Metoda este aplicabilă atît pentru medicamentele bactericide cît şi pentru cele bacteriostatice. Ea are numeroase avantaje: rezultate superioare, doze totale mai mici, comoditate de administrare, scăderea efectelor adverse (locale, cumulative toxice), control clinic şi de laborator mai uşor. Ea este curent aplicată în tratamentul sifilisului, al tuberculozei, profilaxia infecţiilor urinare recidivante şi — recent — s-au demonstrat rezultate remarcabile în tratamentul pneumoniilor, infecţiilor stafilococice, endocardite-

lor bacteriene, septicemiilor, infecţiilor urinare. Administrarea discontinuă a rifampicinei în tuberculoză poate creşte incidenţa efectelor adverse imunologice.

— **Terapia în cursul alăptării:** se ţine seama de difuziunea medicamentelor în laptele matern, produsă de obicei în cantităţi foarte mici care în mod uzual nu au efecte adverse asupra sugarului alăptat. Din prudenţă se vor evita totuşi medicamentele care realizează concentraţii mai mari în lapte — apropiate de cele serice — şi care ar putea fi totuşi nocive pentru sugar: tetraciclinele, aminoglicozidele, metronidazolul, cicloserina, pirimetamina.

— **Terapia la gravide:** poate avea efecte nocive variate asupra produsului de concepţie în funcţie de faza de dezvoltare a acestuia şi de caracteristicile medicamentului (trecere transplacentară în circulaţia fetală şi lichidul amniotic, toxicitate, teratogeneză etc.). Aceste caractere sînt importante în alegerea medicamentelor utilizabile în tratamentul şi profilaxia infecţiilor intrauterine, precum şi a altor infecţii ale gravidei.

Unele medicamente pot avea o toxicitate crescută pentru gravide, mai ales în cursul ultimului trimestru.

Alegerea medicamentelor utilizabile în cursul graviditătii se va orienta după tabelul 17.VII.

— **Timp de înjumătăţire** (T_{50}): timpul în care concentraţia maximă serică ajunge la jumătate (fig. 17.2., 17.3.). El depinde de caracterele farmacocinetice ale fiecărui medicament (absorbţie, cuplare cu proteinele serice, difuziune, inactivare, metabolizare, eliminare) şi de unele caractere fiziopatologice ale organismului gazdă (funcţia renală, hepatică, enzime adptative etc.) T_{50} este un parametru de mare importanţă practică în conducerea terapiei antibacteriene, permiţînd alegerea unor intervale ale administrărilor care să asigure acţiunea dorită, fără a produce efecte adverse prin acumularea medicamentului.

17.2. BACTERII — INFECŢII BACTERIENE

— **Bacili coliformi:** grup mare, neomogen, de bacili gramnegativi, aerobi, asemănători cu *Escherichia coli.* Termen nerecunoscut unanim. În acest grup sînt incluse de obicei următoarele subgrupe de bacterii: 1. *E. coli*, 2. *Klebsiella-Aerobacter-Serratia-Hafnia*, 3. *Providencia*, 4. *Arizona-Edwardsiella-Citrobacter*. Ele sînt bacterii comensale sau/şi oportuniste găsite în mod normal mai ales în tubul digestiv.

— **Bacili enterali:** bacili gramnegativi aerobi oportunişti care se găsesc în mod normal în anumite zone ale tubului digestiv al omului şi animalelor.

— **Bacterii, clasificare:** există clasificări după criterii variate (caractere morfologice, tinctoriale, biologice, serologice, de patogenitate, de sensibilitate la antibiotice şi chimioterapice ş.a.). Tabelul 17.VIII. cuprinde o clasificare simplificată a bacteriilor care pot produce infecţii umane, precum şi terminologia cea mai acceptată actualmente şi care a fost folosită şi în text.

— **Bacterii cu deficienţe de perete celular (forme L):** modificare reversibilă a unor bacterii grampozitive sau gramnegative, spontană sau indusă de antibioticele active pe peretele celular, de lizozim etc., prin care peretele celular rigid dispare în mare parte (sferoplaşti) sau complet (protoplaşti). Formele L sînt pleomorfe,

Tabelul 17.VII.

Antibioticele și chimioterapicele în cursul sarcinii

Medicamentul	Perioada			Pericole pentru	
	Embriogeneză (trimestrul I)	Fetală (trimestrele II, III)	Perinatală	Produsul de concepție	Gravidă*
Peniciline	+	+	+	0	0
Cefalosporine	+	+	+	0	0
Aminoglicozide	±	—	—	Lezare a urechii interne	0
Polipeptide	±	—	—	idem	0
Macrolide	+	+	+	0	0
Rifampicină	—	+	+	Teratogeneză (?)	0
Tetraciclină	±	—	—	Leziuni osoase, ale dinților, icter nuclear	Steatoză hepatică severă la doze mari
Cloramfenicol	±	±	—	Agranulocitoză, sindrom cenușiu	0
Sulfamide	+	+	—	Anemie hemolitică, icter nuclear	0
Cotrimoxazol	—	—	—	Teratogeneză posibilă	0
Acid nalidixic	—	+	—	Anemie hemolitică, teratogeneză (?)	0
Nitrofurantoin	±	+	—	Hemoliză, dinți galbeni, teratogeneză (?)	0
Izoniazidă	+	+	+	0	0
Etambutol	+	+	+	0	0
Etionamidă	±	+	+	Teratogeneză (?)	0
PAS	+	+	+	0	0
Pirimetamin	±	+	+	Teratogeneză (?)	0
Chinină	±	+	+	Teratogeneză la supradozare	0

Legendă

+ nepericuloase, permise
± potențial periculoase, permise cu precauții la nevoie
— contraindicate

* Pericole speciale, în afara celor obișnuite pentru orice bolnav.

sensibile la liză osmotică, își păstrează materialul genetic și toxinele bacteriilor-părinți din care provin, pot fi cultivate în condiții speciale (medii hipertone, îmbogățite etc.) și pot să-și recapete peretele celular pierdut (deosebire de micoplasme). Ele sînt rezistente la antibioticele active pe sinteza peretelui celular, dar sensibile la unele dintre celelalte antibiotice. Semnificația clinică a formelor L este dificil de stabilit, deoarece ele se găsesc frecvent în flora normală a organismului. Patogenitatea lor este redusă, dar ele pot avea rol în unele endocardite și septicemii cu hemoculturi negative („abacteriene") și în persistența în organism a unor bacterii, cu pro-

Tabelul 17.VIII.

Clasificare simplificată a principalelor bacterii care pot produce infecții umane
(După „Bergey's manual of determinative bacteriology", 1974)*

Partea 5. Spirochete

Ordinul I. *Spirochaetales*
Familia I *Spirochaetaceae*
Genul I. *Spirochaeta*
Genul III. *Treponema*
Genul IV. *Borrelia*
Genul V. *Leptospira*

Partea 6. Bacterii spiralate și încurbate
Familia I. *Spirillaceae*
Genul I. *Spirillum*

Partea 7. Bacili gramnegativi, aerobi
Familia I. *Pseudomonadaceae*
Genul I. *Pseudomonas*
Genuri imprecis afiliate
Genul *Alcaligenes*
Genul *Brucella*
Genul *Bordetella*
Genul *Francisella*

Partea 8. Bacili gramnegativi, aerobi, facultativ anaerobi
Familia I. *Enterobacteriaceae*
Genul I. *Escherichia*
Genul II. *Edwardsiella*
Genul III. *Citrobacter*
Genul IV. *Salmonella*
Genul V. *Shigella*
Genul VI. *Klebsiella*
Genul VII. *Enterobacter*
Genul VIII. *Hafnia*
Genul IX. *Serratia*
Genul X. *Proteus*
Genul XI. *Yersinia*
Familia II. *Vibrionaceae*
Genul I. *Vibrio*
Genul II. *Aeromonas*
Genuri imprecis afiliate
Genul *Haemophilus*
Genul *Pasteurella*
Genul *Actinobacillus*
Genul *Streptobacillus*
Genul *Calymmatobacterium*

Partea 9. Bacili gramnegativi, anaerobi
Familia: *Bacteroidaceae*
Genul I. *Bacteroides*
Genul II. *Fusobacterium*
Genul III. *Leptotrichia*

Partea 10. Coci și cocobacili gramnegativi, aerobi
Familia I. *Neisseriaceae*
Genul I. *Neisseria*
Genul III. *Moraxella*
Genul IV. *Acinetobacter*

Partea 11. Coci gramnegativi, anaerobi
Familia I. *Veillonellaceae*
Genul I. *Veillonella*

Partea 14. Coci grampozitivi
a. Aerobi și/sau facultativ anaerobi
Familia I. *Micrococcaceae*
Genul II. *Staphylococcus*
Familia II. *Streptococcaceae*
Genul I. *Streptococcus*
b. Anaerobi
Familia III. *Peptococcaceae*
Genul I. *Peptococcus*
Genul II. *Peptostreptococcus*
Genul IV. *Sarcina*

Partea 15. Bacili formatori de endospori
Familia I. *Bacillaceae*
Genul I. *Bacillus*
Genul III. *Clostridium*

Partea 16. Bacterii baciliforme grampozitive, asporogene
Genuri de afiliere incertă
Genul *Listeria*
Genul *Erysipelothrix*

Partea 17. Actinomicete și bacterii înrudite
Grupul coryneform
Genul I. *Corynebacterium*
Familia I. *Propionibacteriaceae*
Genul I. *Propionibacterium*
Genul II. *Eubacterium*
Ordinul I. *Actinomycetales*
Familia I. *Actinomycetaceae*
Genul I. *Actinomyces*
Genul II. *Bifidobacterium*
Familia II. *Mycobacteriaceae*
Genul I. *Mycobacterium*

---

* Clasificarea originală, încă nedefinitivă, cuprinde 19 părți, din care au fost redate aici numai acelea care includ bacterii care sînt sau pot deveni patogene pentru om.

(continuare) *Tabelul 17.VIII.*

Familia VI. *Nocardiaceae*
  Genul I. *Nocardia*

Partea 18. Rickettsiile
  Ordinul I. *Rickettsiales*
  Familia I. *Rickettsiaceae*
  Tribul I. *Rickettsieae*
    Genul I. *Rickettsia*
    Genul III. *Coxiella*
  Tribul II. *Ehrlichieae*
    Genul VI. *Neorickettsia*
  Familia II. *Bartonellaceae*
    Genul I. *Bartonella*
  Ordinul II. *Chlamydiales*
  Familia I. *Chlamydiaceae*
    Genul I. *Chlamydia*

Partea 19. Micoplasmele
  Clasa I. *Mollicutes*
  Ordinul I. *Mycoplasmatales*
  Familia I. *Mycoplasmataceae*
    Genul I. *Mycoplasma*

---

ducere de recidive (infecții urinare, endocardite, osteomielite).

— **Bacteriocine:** substanțe bactericide eliminate de unele bacterii și active pe altele înrudite. Așa sînt colicinele produse de *E. coli*, piocinele produse de *Pseudomonas aeruginosa* ș.a.

— **Bacterium anitratum:** veche denumire pentru *Acinetobacter.*

— **Bedsonia:** veche denumire a chlamidiilor.

— **Chlamydia:** gen de bacterii gramnegative, cu parazitism strict intracelular, care a purtat anterior denumiri variate: *Bedsonia*, *Miyagawanella*, agenți PLT (psitacoză-limfogranulomatoză-trahom), TRIC (trahom-conjunctivită cu incluzii), LGV (limfogranulom venerian), „virusuri mari“, „virusuri bazofile“. El cuprinde principalele specii: *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia oculogenitale*, *Chlamydia lymphogranulomatis*, agenții etiologici respectivi ai psitacozei — ornitozei, trahomului, conjunctivitei și uretritei cu incluziuni, limfogranulomului venerian Nicolas-Favre.

— **Clostridium welchii:** veche denumire pentru *Clostridium perfringens.*

— **Diplococcus pneumoniae:** veche denumire pentru *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ).

— **Endotoxine:** toxine eliberate doar după distrugerea peretelui bacterian. Ele sînt lipopolizaharide complexe, relativ termostabile, puțin toxice pe țesuturi și organe, dar putînd produce — în cantități foarte mici — șoc endotoxinic. Nu pot fi detoxifiate, nu sînt antigenice.

— **Enterobacteriaceae:** familie de bacili gramnegativi aerobi și facultativ anaerobi, nesporulați care au habitatul obișnuit în intestinul omului și al animalelor (vezi tabelul 17.VIII.).

— **Enterococ:** veche denumire pentru *Streptococcus faecalis.*

— **Exotoxine:** toxine eliberate în cursul vieții bacteriilor. Ele sînt proteine termolabile, foarte toxice pe anumite țesuturi (de exemplu, enterotoxine, neurotoxine, toxine eritrogene, edematogene ș.a.), puternic antigenice, detoxifiabile prin anumite metode și putînd fi folosite sub această formă pentru imunizări active.

— **Forme L:** bacterii cu deficiențe reversibile ale peretelui celular.

— **Francisella tularensis:** bacil mic, zoonotic, gramnegativ, aerob, care crește pe medii speciale, clasificat încă nedefinitiv (unii îl denumesc *Pasteurella tularensis*, iar alții *Brucella tularensis).* El este agentul etiologic al tularemiei.

— **Friedländer, bacilul:** veche denumire pentru *Klebsiella pneumoniae.*

— **Herellea:** veche denumire pentru *Acinetobacter.*

— **Malassez-Vignal, bacilul:** veche denumire pentru *Yersinia pseudotuberculosis.*

— **Mima:** veche denumire pentru *Acinetobacter.*

— **Miyagawanella:** veche denumire pentru *Chlamydia.*

— **Mycoplasma:** gen heterogen de bacterii lipsite ireversibil de perete celular rigid, pleomorfe, cultivabile pe medii artificiale, rezistente la antibioticele care inhibă sinteza peretelui celular (β-lactamine), dar sensibile la unele din celelalte antibiotice (macrolide, tetracicline), inhibate în creştere de anticorpi specifici. Din cele 5 grupe serologice izolate de la om, *M. pneumoniae* este cert patogenă (produce infecţii respiratorii), *M. hominis* şi tulpinile T sînt potenţial patogene (uretrite nespecifice şi infecţii genitale superioare feminine), iar *M. hominis, M. salivarium, M. pharyngis (orale), M. fermentans* şi *Acholeplasma laidlawii* sînt saprofite orale, faringiene, genitale. Există numeroase alte specii patogene numai pentru animale.

— **Pasteurella:** gen de bacterii zoonotice din familia *Enterobacteriaceae*, clasificate încă incert. Sînt aerobe şi facultativ anaerobe şi cresc pe medii uzuale, preferabil îmbogăţite, la temperatură de la 0 la 43°C. Singura specie care determină infecţii umane este *P. multocida*, ea putînd produce infecţii locale după zgîrieturi sau muşcături de animale, septicemii şi infecţii pulmonare cronice, boli care sînt de obicei influenţate favorabil de penicilina G.

— **PPLO** *(pleuropneumonia like organisms):* veche denumire a genului *Mycoplasma.*

— **Rickettsii:** bacterii cu parazitism strict intracelular (excepţie face *R. quintana)*, pleomorfe, care se multiplică în unele artropode prin înţepătura cărora se transmit. Ele au ca rezervor natural diverse mamifere (tifosul epidemic şi febra de tranşee au ca rezervor exclusiv omul) şi sînt sensibile numai la cloramfenicol şi tetracicline. Ele pot persista uneori îndelungat în ţesuturile convalescenţilor.

Rickettsiile produc îmbolnăviri umane, uneori epidemice, caracterizate prin febră, stare tifică şi erupţie peteşială (excepţie face febra Q). Rickettsiozele umane pot fi împărţite în mai multe grupuri, pe baze clinice, epidemiologice şi imunologice.

Tifosuri: tifosul exantematic epidemic, istoric sau de păduche şi forma sa de reîmbolnăvire Brill-Zinsser *(R. prowazeki)*, tifosul murin, endemic sau de purece *(R. typhi* denumită şi *mooseri.)*

Febrele pătate: febra butonoasă *(R. conori)*, rickettsioza variceliformă *(R. akari)*, febra pătată a Munţilor Stîncoşi *(R. rickettsi)*, tifosul de căpuşe de Siberia *(R. sibirica)* şi cel de Queensland *(R. australia).*

Febra Q (Coxiella burneti).

Febra de tranşee, de 5 zile sau de Wolhinia (R. quintana).

Scrub typhus (R. tsutsugamushi denumită şi *orientalis* sau *nipponica).*

Diagnosticul etiologic curent se pune serologic, prin reacţii efectuate cu antigenele rickettsiene specifice respective sau prin reacţii efectuate cu antigene paraspecifice din diferite tulpini de *Proteus vulgaris* (reacţia Weil-Felix). Este posibilă şi izolarea rickettsiilor (inoculări pe cobai, ou embrionat) şi evidenţierea lor microscopică (coloraţie Giemsa sau imunofluorescenţă).

— **Ristella:** veche denumire a genului *Bacteroides.*

— **Sphaerophorus necrophorus:** termen vechi pentru *Fusobacterium necrophorum* (numit anterior şi *Bacillus funduliformis*, *Bacteroides funduliformis*, *Fusiformis necrophorus* etc.).

— **Spirillum:** gen de bacterii spiralate gramnegative care au ca principal reprezentant *Spirillum minor* (denumiri anterioare: *Spirillum minus*, *Spirochaeta morsus muris)*, agentul etiologic al infecţiei sodoku, una din formele febrei muşcăturii de şobolan.

— **Spirochaetaceae:** familie de bacterii cu formă spiralată care produc diverse infecţii ale omului (unele şi ale altor mamifere) ca sifilisul, leptospirozele, febrele recurente de păduche şi de căpuşe, infecţiile Vincent, febra muşcăturii de şobolan şi unele infecţii tropicale ca *framboesia (*pian, *yaws)* şi pinta.

— **Streptobacillus:** gen de bacili gramnegativi facultativi anaerobi, cu principal reprezentant *Streptobacillus moniliformis* care poate produce omului una din formele febrei muşcăturii de şobolan (febra de Haverhill).

— **Yersinia:** gen de bacterii zoonotice din familia *Enterobacteriaceae*, aerobe şi facultativ anaerobe, care cresc pe medii uzuale şi pot produce infecţii umane. *Y. pestis* este agentu letiologic al pestei, *Y. pseudotuberculosis* şi *Y. enterocolitica* pot produce enterocolite, adenite mezenterice acute care pot simula apendicita, boli febrile cu aspect tific, septicemii şi eritem nodos.

17.3. DIVERSE (PATOGENIE, IMUNOLOGIE, PROFILAXIE A BOLILOR INFECŢIOASE)

— **Anatoxină:** exotoxină detoxifiată (prin formol, învechire etc.) folosită pentru imunizări active (tetanos, difterie).

— **Anticorpi blocatori (inhibitori, incompleţi):** anticorpi — consideraţi a fi „univalenţi" — care nu pot fi evidenţiaţi prin testele serologice uzuale şi care pot bloca (masca) acţiunea altor anticorpi obişnuiţi. Ei pot fi evidenţiaţi prin tehnici speciale: testul antiglobulinic, folosire de diluenţi hipertoni ş.a. Bruceloza este una dintre infecţiile în care pot apărea anticorpi blocatori. Ei pot produce reacţii de aglutinare fals negative sau care prezintă fenomenul de prozonă (profază), caracterizat prin reacţii negative în primele tuburi cu concentraţii mari de ser şi reacţii pozitive la diluţii mari (anticorpii blocatori se „epuizează" la diluţii mari, dacă titrul lor este mai mic decît acela al anticorpilor completi).

— **Anticorpi heterofili:** anticorpi specifici faţă de proteinele altor specii. Testul anticorpilor heterofili, folosit în diagnosticul mononucleozei infecţioase, evidenţiază anticorpi antihematii de oaie (el se mai numeşte testul Paul-Bunell-Deicher-Hăngănuţiu).

— **Antiseptice:** substanţe chimice care ucid diverse microorganisme prin alterarea substanţei vii şi nu interferînd metabolic. Ele nu produc de obicei rezistenţă şi sînt puţin rezorbabile, putînd fi aplicate pe tegumente, plăgi, mucoase. Dintre antiseptice fac parte unii agenţi oxidanţi (apa oxigenată), derivaţi halogenaţi (cloramina, clorhexidina, tinctura de iod, iodoforii ş.a.), alcooli, fenoli (fenolul, hexaclorofenul ş.a.), derivaţi metalici (oxicianura de mercur, nitratul de argint ş.a.), substanţe tensioactive (cu cation activ — care sînt şi detergente— cum sînt derivaţii cuaternari de amoniu — *Bromocet* ş.a. sau amfotere — derivaţii tego), coloranţi (trifenilmetani: cristalul violet, albastrul de metilen ş.a.; acridine: acriflavina). Unele antiseptice clasice sînt actualmente

ieşite din uz, fiind foarte slab active (permanganatul de potasiu, coloranţii ş.a.) sau/şi nocivi (acidul boric ş.a.). Anumite antiseptice sînt folosite şi ca dezinfectante. „Antisepticele" intestinale sau urinare sînt aproape întotdeauna chimioterapice, excepţie făcînd metenamina care acţionează prin degajare de formol.

— **Antisepsie:** distrugerea — prin antiseptice — a microorganismelor la locul multiplicării lor, unde pot sau sînt pe cale de a produce o infecţie (tegumente, plăgi, mucoase).

— **Asepsie:** împiedicarea prin metode fizice sau chimice a ajungerii microorganismelor pe un organism-gazdă.

— **Carantină:** izolarea contacţilor şi suspecţilor de anumite boli infecţioase cu potenţial epidemiogen mare, pe perioada maximă a incubaţiei respective.

— **Colonizare:** apariţia unor noi microorganisme sau înmulţirea semnificativă a oricărui microorganism în flora rezidentă. Ea este favorizată de obicei de tratamente cu antibiotice, imunodeprimare, internare în spital în condiţii igienice defectuoase.

— **Conservare:** împiedicarea prin metode fizice sau chimice (conservante, prezervative) a alterării de către microorganisme saprofite a unor alimente, obiecte de îmbrăcăminte, medicamente sau chiar dezinfectante.

— **Contaminare:** prezenţa de microorganisme patogene sau potenţial patogene pe tegumente sau mucoase — fără multiplicare şi penetraţie în ţesuturi — sau pe obiecte, alimente, apă, aer, suprafeţe ale încăperilor.

— **Declarare:** anunţarea legală obligatorie Centrelor sanitaro-antiepidemice (CSA) a infecţiilor din grupa A şi B.

— **Dezinfectante:** substanţe chimice care alterează direct substanţa vie a microorganismelor (nu prin interferenţă metabolică) şi care sînt toxice pentru organismul gazdă, fiind aplicabile doar pe obiecte şi produse patologice. Principalele dezinfectante sînt: acizii anorganici şi organici, hidroxizii, clorul gazos şi derivaţii săi (clorura de var, hipocloriţii ş.a.), varul nestins, aldehidele (formolul, paraformaldehida, glutaraldehida), fenolii (cresolii, clorfenolul, hexaclorofenul), derivaţii de mercur (sublimatul, fenilboratul de mercur ş.a.). Acţiunea lor antibacteriană depinde de concentraţie, timp de acţiune, pH, tipul derivatului (care poate fi activ numai pe anumite microorganisme) etc. Nu există un dezinfectant ideal activ pe toate microorganismele, în condiţii variate. Dezinfectantele pot fi ele însele contaminate şi inactivate de unele microorganisme natural rezistente. Utilizarea lor prelungită poate duce la un grad oarecare de rezistenţă.

Folosirea termenilor de „dezinfectante intestinale sau urinare" este improprie, aceste substanţe fiind — de cele mai multe ori — chimioterapice (oxichinoleinele halogenate, acidul nalidixic ş.a.). Ele pot fi denumite uneori cel mult antiseptice.

— **Dezinfecţie:** tratarea cu mijloace fizice sau chimice (dezinfectante) a obiectelor, tegumentelor, mucoaselor, pentru a face neinfecţioase anumite microorganisme patogene sau potenţial patogene, în scopul evitării răspîndirii infecţiei la alte persoane, sau în alte regiuni ale bolnavului însuşi. *Dezinfecţia continuă* se face în tot cursul bolii infecţioase, iar *dezinfecţia terminală* se face la sfîrşitul acestei boli, cînd se consideră că infecţiozitatea a încetat.

— **Factor de transfer:** polipeptid sau polinucleotid dublu spiralat, neantigenic şi netoxic, obţinut prin dia-

liza celulelor limfoide periferice provenite de la donatori imuni. El poate transfera, unui primitor imunodeprimat, imunitatea mediată celular (în mare măsură) şi poate stimula imunitatea umorală (în mai mică măsură). Este folosit cu succes, încă experimental, în tratamentul unor infecţii la persoane imunodeprimate: candidiaza granulomatoasă cronică, vaccina diseminată, infecţiile citomegalice prelungite, diareele infecţioase sau infecţiile respiratorii recidivante ş.a.

— **Fiabilitate a investigaţiilor de laborator** *(reliability, Zuverlässigkeit)*: gradul de încredere care le poate fi acordat şi care trebuie cunoscut bine atît de medicul clinician cît şi de cel de laborator pentru o corectă indicaţie şi interpretare a lor. Ea depinde în primul rînd de *reproductibilitatea* metodei respective (gradul de variaţie definit cel mai bine prin abaterea standard) şi *specificitatea* ei, calităţi intrinsece care trebuie verificate în laborator, la intervale mici, prin controlul de calitate. Fiabilitatea mai depinde de unele calităţi extrinsece ale metodei respective şi anume de *pragul de semnificaţie* la bolnav (niveluri semnificative, îndoielnice sau nesemnificative) şi de *utilitatea practică* în diagnostic, terapie, profilaxie.

— **Floră comensală:** floră variată care se găseşte în mod normal în organismul gazdă (pe tegumente şi mucoase) şi care îşi desfăşoară procesele biologice paralel cu ale acestuia, într-o coexistenţă nenocivă, dar şi fără beneficiu pentru ambele părţi.

— **Floră mutualistică:** floră simbiotică.

— **Floră rezidentă:** floră variată — comensală, saprofită sau oportunistă — relativ fixă calitativ şi cantitativ pentru o anumită zonă topografică şi vîrstă, foarte bine adaptată la organismul gazdă.

— **Floră saprofită:** floră variată, de obicei nenocivă care trăieşte pe substanţe organice moarte aflate în mod normal în diferite zone ale organismului gazdă.

— **Floră simbiotică:** floră asociată organismului gazdă, cu beneficiul ambelor părţi.

— **Floră tranzitorie (flotantă):** floră variată — comensală, saprofită sau oportunistă — variabilă calitativ şi cantitativ, în timp şi de la un individ la altul.

— **Haptenă:** substanţă chimică cu greutate moleculară mică, neimunogenă dar capabilă să se unească cu anticorpii specifici. Haptenele devin antigenice numai prin cuplarea cu molecule mari, de exemplu proteine ale organismului gazdă, situaţie în care ele pot determina reacţii adverse imunologice: şoc anafilactic, hemoliză, trombocitopenie, leziuni hepatice, renale, vasculare etc.

Unele antibiotice (penicilina, rifampicina ş.a.), alte medicamente şi substanţele folosite în diagnostic (bromsulfonftaleina, substanţele iodate de contrast ş.a.) pot avea rol de haptene.

— **Imunizare nespecifică:** stimularea generală a imunităţii mediate celular şi a celei umorale prin diverse metode chimice (levamisol) sau biologice (BCG, *Corynebacterium parvum)*. Metoda este folosită în tratamentul şi profilaxia unor infecţii la persoane imunodeprimate, precum şi în tratamentul unor neoplasme şi leucemii.

— **Imunodeprimare:** deprimare a răspunsului imunologic (umoral, mediat celular sau mixt), sau/şi a rezistenţei nespecifice la infecţii, ca urmare a unor boli infecţioase (gripă, rujeolă ş.a.). sau neinfecţioase (ciroză, diabet, hemopatii maligne, gamopatii etc.), a unor deficienţe congenitale (agglobu-

linemie, alimfocitoză, deficienţe ale fagocitelor), sau a unor tratamente (corticosteroizi, citostatice, iradieri etc.) Bolnavii imunodeprimaţi au o receptivitate crescută la anumite infecţii, deseori produse de agenţi cu un slab potenţial patogen, şi fac forme clinice particulare (atenuate, fulgerătoare, persistente etc.).

— **Infectare, infecţie:** pătrunderea şi multiplicarea agenţilor infecţioşi în ţesuturile organismului gazdă. Ea poate avea spontan evoluţii, aspecte şi urmări variate în funcţie de condiţiile infectării (cale, masivitate etc.), calităţile agentului infecţios (virulenţă, rezistenţă la antibiotice) şi reactivitatea antiinfecţioasă a organismului gazdă (rezistenţă nespecifică, imunitate, predispoziţie genetică). Astfel, infecţia poate evolua inaparent, sub forma unei boli subclinice sau clinic manifeste, acută, cu acutizări, recidivantă, cronică, sub formă latentă, lentă etc.

— **Infecţia aciclică, progresivă:** infecţie foarte severă care — netratată — se termină de cele mai multe ori prin moarte, imunitatea avînd un rol minim sau inexistent în vindecare. Asemenea infecţii sînt septicemiile, endocarditele infecţioase, meningitele bacteriene, infecţiile cu virusuri lente ş.a.

— **Infecţie ciclică:** infecţie care — cu excepţia cazurilor severe mortale — parcurge etapele: incubaţie, invazie, perioadă de stare, convalescenţă, vindecare cu un grad variat de imunitate. Cele mai multe infecţii de diverse etiologii sînt ciclice.

— **Infecţie inaparentă:** infecţie asimptomatică decelabilă numai prin explorări de laborator. Ea evoluează acut şi ciclic, ducînd la imunizare. Avînd o incidenţă foarte mare (sînt de cîteva zeci sau sute de ori mai frecvente decît infecţiile clinic manifeste), ele explică imunizările oculte ale unei mari părţi din populaţie.

— **Infecţie latentă:** infecţie asimptomatică, prelungită (uneori pe mulţi ani sau pe viaţă) care poate să devină clinic evidentă în anumite condiţii favorizante. Aşa sînt unele infecţii virale la persoane normale (infecţia herpetică, adenovirală, citomegalică, rabică ş.a.) sau tolerante imunologic (infecţia cu virusul hepatitei B, rubeola congenitală), unele infecţii parazitare (lambliaza, amibiaza, malaria, helmintiazele), unele infecţii bacteriene (tuberculoza, bruceloza, persistenţa sporilor de *Clostridium tetani* în plăgi cicatrizate, infecţiile urinare). Agenţii infecţioşi se multiplică puţin sau de loc în perioadele de acalmie.

— **Infecţie lentă:** infecţie produsă de virusuri lente sau de unele virusuri obişnuite (rujeolic, rubeolic, citomegalic, adenovirusuri ş.a.) la bolnavi care au anumite particularităţi ale răspunsului imunologic. Ea se caracterizează prin incubaţie şi evoluţie foarte prelungită — cu multiplicare importantă a virusului — şi sfîrşit letal. Imunitatea este absentă sau ineficientă.

— **Infecţie nozocomială (intraspitalicească):** infecţie produsă de obicei într-o instituţie medicală şi care are ca izvor bolnavii sau personalul sănătos. Ea poate fi o autoinfecţie (izvorul este însăşi bolnavul respectiv), sau o infecţie încrucişată (izvorul este constituit de alţi bolnavi sau de personal). Principalele cauze ale ei sînt: deficienţele de igienă, de sterilizare, de dezinfecţie şi receptivitatea crescută la infecţii a anumitor categorii de bolnavi.

— **Infecţie sistemică:** infecţie în care agenţii (virusuri, bacterii, paraziţi) se diseminează pe cale circulatorie în diferite ţesuturi, organe, sisteme, aparate, la distanţă de poarta de in-

trare și de focarul primar de multiplicare.

— **Infecție subclinică:** infecție asimptomatică care poate produce complicații, alterări funcționale sau lezionale, cronicizări, decelabile numai prin explorări de laborator și — tardiv — și clinic. Așa sînt unele infecții urinare, hepatite virale tip B ș.a.

— **Interferoni:** glicoproteine netoxice sintetizate de celulele infectate cu diferite virusuri. Ei reprezintă unul dintre mijloacele de apărare a organismului-gazdă împotriva infecțiilor virale, fără ca ei să aibă o acțiune antivirală directă. Sintetizați în nucleul celulei infectate, ei trec în citoplasma acesteia și sînt fixați apoi pe un receptor de pe suprafața celulelor neinfectate în care induc producerea unei proteine inhibitoare a translației (TIP) care inhibă — prin blocarea acțiunii ARN mesager — replicarea virusurilor pătrunse ulterior în această celulă. Acțiunea protectoare a interferonilor este nespecifică, deoarece se exercită — în măsură variată — asupra tuturor varietăților de virus. Ea este însă specifică de specie animală: protejează numai celulele din aceeași specie cu celulele în care interferonii au fost produși.

S-a încercat — cu succese limitate — folosirea interferonilor în profilaxia și terapia infecțiilor virale, inducînd producerea lor *in vivo* prin administrare de ARN dublu spiralați sintetici, puțin toxici, cum este acidul poliriboinosinic — poliribocitidilic (poli rI: rC), sau prin administrarea de interferoni preparați *in vitro* pe culturi de fibroblaști umani.

— **Investigații paraclinice:** investigații care folosesc metode fizice speciale (cu instrumente sau aparate), biochimice, imunologice, biologice, morfologice etc. În sens mai restrîns (care este folosit și în text) ele cuprind doar investigațiile fizice (cu instrumente și aparate) aplicate direct bolnavului — și nu produselor sale patologice — cum sînt cele endoscopice, radiologice, scintigrafice, echografice, termografice, electrocardiografice, electroencefalografice, explorările funcționale respiratorii etc., diferențiindu-se de investigațiile propriu-zise de laborator (biochimice, imunologice, hematologice, morfologice etc.).

— **Iodofori:** dezinfectante foarte active și bine tolerate care conțin iod și substanțe tensioactive folosite ca solvenți.

— **Izolare:** evitarea contactului bolnavului infecțios cu persoanele receptive, sau a persoanelor foarte receptive cu posibile surse de infecție. Ea se face acasă sau la spital, pe perioada maximă a riscului de infecție.

— **2-Mercaptoetanol, testul cu:** reacție serologică care permite evidențierea IgM (19 S) specifice, categorie de imunoglobuline inactivate de 2-mercaptoetanol (2-ME). Adăugarea de 2-ME la un ser pozitiv prin conținut de IgM, negativează sau scade titrul reacției (efectuate ulterior) prin inactivarea IgM (reduce legăturile disulfidice) și nu modifică titrul, dacă pozitivarea sa este datorită prezenței de IgG (7 S), globuline care sînt rezistente la acțiunea 2-ME. Deoarece IgM apar precoce și dispar repede, testul cu 2-ME permite uneori un diagnostic serologic precoce, pe o singură probă de ser, precum și diferențierea unei serologii pozitive prin infecție actuală sau recentă de o serologie pozitivă prin anticorpi persistenți în urma unei infecții, mult anterioare. O situație diferită este în bruceloza aflată în fază de activitate care este caracterizată prin prezența de imunoglobuline 7 S. Ea poate fi diferențiată de bruce-

loza cronică inactivă în care se găsesc imunoglobuline 19 S.

Imunoglobulinele 19 S mai pot fi inactivate prin etantiol sau încălzire la 60°C .

— **Microorganisme amfibionte:** toate organismele nepatogene sau potențial patogene dintr-un organism gazdă.

— **Microorganisme oportuniste:** microorganisme nepatogene — în mod normal — pentru organismul gazdă, dar care pot deveni patogene în condiții de înmulțire excesivă, de pătrundere în zone în care nu se găsesc în mod normal, sau de scădere a capacității normale de apărare a organismului-gazdă.

— **Microorganisme potențial patogene:** microorganisme oportuniste.

— **Parazită:** formă de viață a unor organisme mono- sau pluricelulare care trăiesc pe organismul gazdă în detrimentul acestuia.

— **Purtători de germeni, stare de:** prezența într-un organism-gazdă — în cadrul unei infecții asimptomatice — de microorganisme patogene care pot fi transmise altor indivizi. Purtătorii pot fi convalescenți (după infecții clinic evidente), sănătoși realmente (în cadrul unei infecții inaparente), sau aparent (în cadrul unei infecții subclinice sau latente).

Durata portajului este foarte variată, de la cîteva zile pînă la întreaga viață (*Salmonella typhi*, virusul hepatitei B ș.a.).

— **Rezistență nespecifică la infecții:** mecanisme variate neimunologice care constituie principala modalitate de împiedicare a dezvoltării infecțiilor — indiferent de etiologie — într-un organism gazdă. În acest cadru intră integritatea anatomică și funcțională a barierelor extrinsece cutanate și mucoase (pH, enzime, mucus, motilitate etc.), funcția normală a celulelor intrinsece fagocitare (microfage, macrofage), unele substanțe antiinfecțioase nespecifice existente spontan (lizozim, properdină, complement, opsonine nespecifice etc.), sau apărute în urma unor infecții (interferoni), procesul inflamator, factorii nutriționali, metabolici, hormonali, neuropsihici, genetici (deficite enzimatice, grupe sanguine) etc.

— **Sanitizare:** scăderea — prin metode fizice (curățenie, spălare, aerisire etc.), sau chimice (dezinfectante, conservante etc.) — a numărului de microorganisme de pe obiecte, alimente, articole de îmbrăcăminte, încăperi etc. la o cantitate mică, nepericuloasă.

— **Superinfectare:** apariția la un bolnav cu o boală de bază — infecțioasă sau neinfecțioasă — a unei noi infecții, cu manifestări clinice și de laborator, fără legătură cu antibioticoterapia.

— **Suprainfectare:** apariția unei noi infecții — cu manifestări clinice și de laborator — în cursul antibioticoterapiei.

— **Sterilizare:** distrugerea tuturor microorganismelor — forme vegetative și spori — de pe obiecte cu ajutorul metodelor fizice (căldură, radiații ionizante etc.), sau chimice (oxid de etilen, glutaraldehidă, clorhexidină, propilenglicol, β-propiolactonă). Termenul se mai folosește și pentru suprimarea unor stări de purtători și excretori de microorganisme patogene (*Salmonella typhi*, *Staphilococcus aureus*, *Corynebacterium diphteriae* ș.a.), pentru negativarea uroculturilor în infecțiile urinare ș.a.

— **Taxonomie:** clasificarea organismelor pe baza asemănărilor și relațiilor dintre ele.

— **Tehnică aseptică:** împiedicarea — prin metode fizice și chimice — a contaminării obiectelor și încăperilor

şi a infectării personalului şi bolnavilor din spital. Ea constă în realizarea unei izolări funcţionale a bolnavului infecţios, a obiectelor folosite de el şi a produselor sale patologice, prin ambalări în foi impermeabile, saci, recipiente şi prin dezinfecţie imediată şi continuă.

— **Toleranţă imună:** lipsa răspunsului imunologic la contactul cu antigene, existentă în condiţii fiziologice (pre- şi perinatal etc.) sau patologice (doze de antigen foarte mici sau foarte mari, imunodeprimări etc.). Ea poate fi specifică (faţă de anumite antigene), sau nespecifică (faţă de numeroase antigene).

— **Toxoid:** anatoxină.

— **Virulenţă:** grad de patogenitate a unui agent infecţios pentru gazdă. Se pot distinge două aspecte distincte ale virulenţei: invazivitatea (capacitatea de alipire, penetraţie, multiplicare şi invadare a ţesuturilor) şi toxigeneza.

— **Zoonoze:** boli comune animalelor şi omului, la care rezervorul de infecţie îl constituie animalele.

17.4. VIRUSURI—INFECŢII VIRALE

— **Adenovirusuri:** grup de virusuri cu ADN dublu spiralat care cuprinde 31 serotipuri umane (1—31) şi 17 serotipuri animale. Ele au antigen comun fixator de complement. Virusurile umane produc faringite, febre faringo-conjunctivale, keratoconjunctivite, conjunctivite acute foliculare, otite, boli de tip gripal (febre acute nediferenţiate), laringotraheobronşite obstruante, bronşite, bronşiolite, pneumonii. Uneori mai pot produce adenite mezenterice, invaginaţii intestinale, gastroenterite ale sugarilor, cistite hemoragice, boli eruptive atipice, meningoencefalite acute, sindrom de tuse convulsivă, limfocitoză infecţioasă, hipereozinofilie, infecţii sistemice mortale, efecte oncolitice şi au fost izolate din unele tumori maligne (rolul oncogen uman este incert).

— **Alfavirusuri:** subgrup al togavirusurilor. Unele dintre ele pot produce îmbolnăviri umane variate (neuroinfecţii, boli febrile cu cefalee, mialgii, artralgii, erupţii, hemoragii, insuficienţă renală, hepatică etc.): virusurile Chikungunya, ecvin de est, ecvin de vest, Mayaro, O'nyong-nyong, Sindbis ş.a.

— **APC (virusurile adenofaringo-conjunctivale):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Arbovirusuri:** grup neomogen de virusuri zoonotice — făcînd parte din diferite grupe — reunite pe criterii ecologice.

Ele au în comun transmiterea între vertebratele receptive prin intermediul artropodelor hematofage în ale căror ţesuturi se înmulţesc. Acest grup cuprinde virusuri din diferite familii: togavirusuri, Bunyavirusuri, unele orbivirusuri şi rabdovirusuri, precum şi unele virusuri neclasificate. Circa 20 tulpini din primele 3 familii produc neuroinfecţii umane (meningite, encefalite). Restul tulpinilor produc boli umane caracterizate prin febră, cefalee, indispoziţie şi 4 tipuri de manifestări care sînt în parte intricate: mialgii, artralgii + erupţii, adenopatii + mialgii + erupţii, mialgii + hemoragii + manifestări renale şi hepatice (febre hemoragice). Rezervorul animal de virusuri este constituit de vertebratele sălbatice din anumite zone geografice (ele fac de obicei infecţii inaparente).

— **ARD (virusurile bolilor respiratorii acute):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Arenavirusuri:** grupă care cuprinde cel puţin 10 virusuri zoonolice cu ARN unispiralat, cu o morfologie particulară. Ele sînt rotunde, ovale sau pleomorfe, de mărime variabilă, au o membrană densă cu proecţiuni şi prezintă particule dense — asemănătoare cu incluziunile — care-i dau un aspect presărat cu nisip (latină: *arinaceus* = nisipos). Ele produc animalelor-rezervor o infecţie inaparentă, persistentă, fără răspuns imunologic. Din această grupă fac parte următoarele virusuri principale care pot produce îmbolnăviri umane: virusul choriomeningitei limfocitare (produce boala cu acelaşi nume), virusul Junin (febra hemoragică argentiniană), virusul Machupo (febra hemoragică boliviană), virusul Lassa (febra Lassa) şi probabil virusul care produce febra hemoragică extrem-orientală.

— **Calicivirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor. Ele au un aspect caracterizat prin existenţa în virion a 6 găuri dispuse în stea în jurul alteia centrale. Se găsesc la păsări, porci, feline, lei de mare, dar şi în intestinul unor copii cu gastroenterite acute nebacteriene, fără ca rolul lor patogen să fie cert.

— **Citomegalovirusuri:** grup de herpesvirusuri, foarte probabil cu un singur serotip distinct, care produc *in vivo* şi *in vitro* un efect citopatogen caracteristic (celule gigante, uneori multinucleate). Virusuri ale omului şi altor mamifere, ele sînt foarte specifice de specie. Pot produce o gamă largă de îmbolnăviri, dependente în mare parte de calitatea răspunsului imunologic. La adultul sănătos ele determină de obicei infecţii inaparente, iar la copii pot produce hepatite acute sau cronice. La nou-născut, sau infecţia transplacentară (citomegalia congenitală), poate produce o boală gravă diseminată cu determinări în ficat, splină, plămîn, creier, coroidă şi retină, măduvă osoasă precum şi erupţii, trombocitopenii, anemie hemolitică. Supravieţuitorii pot rămîne cu sechele neurologice (microcefalie, întîrzieri mintale, surditate). Uneori, mai ales în urma transmiterii prin transfuzii de sînge, aceste virusuri pot produce mononucleoză infecţioasă citomegalică denumită şi sindrom postransfuzional, boală care are testele de evidenţiere a anticorpilor heterofili negative. Uneori ele pot produce anemii hemolitice. Persoanele imunodeprimate prin boli de fond sau iatrogen pot face — prin infecţie exogenă sau prin reactivarea unei infecţii latente — hepatite, pneumonii interstiţiale acute sau cronice progresive, infecţii diseminate, deseori mortale. Virusurile persistă îndelungat în organism şi sînt eliminate mai ales prin urină, salivă, spermă, dar şi prin fecale şi lapte. Transmiterea se face prin contact strîns şi prelungit pe cale digestivă, venerică, transplacentară, prin transfuzii de sînge sau măduvă osoasă.

— **Coe, virus:** altă denumire a virusului Coxsackie A_{21}.

— **Coronavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat şi cu proecţiuni superficiale în formă de petale. Ea cuprinde virusuri care produc infecţii umane respiratorii şi — se pare — unele virusuri care produc gastroenterite umane acute nebacteriene. La animale ele pot produce hepatita şoarecilor, gastroenterite porcine, bronşite aviare şi probabil unele pneumonii ale şoarecilor.

— **Coxsackie, virusuri:** grup de enterovirusuri cu 2 subgrupe:

Coxsackie A cuprinde 24 serotipuri care pot produce infecţii inaparente, boli febrile nediferenţiate, infecţii res-

piratorii (rinite, faringite, herpangină, conjunctivite, laringotraheite, pleurodinie, pleurezii cu lichid clar, pneumonii interstițiale), infecții digestive (gastroenterite, hepatite), infecții cardiace (pericardite, miocardite), boli eruptive minore (uneori veziculoase: boala mîinilor, picioarelor și gurii), neuroinfecții (meningite seroase, encefalite, poliomielite cu paralizii tranzitorii, ataxie cerebeloasă acută), adenopatii cu sau fără splenomegalie, morți subite neașteptate ale sugarilor.

Coxsackie B cuprinde 6 serotipuri care pot produce aceleași îmbolnăviri ca virusurile Coxsackie A și în plus orhite (cu atrofie ulterioară), mialgii, boala Bornholm.

Virusurile Coxsackie mai sînt implicate prezumtiv și în alte boli cardiovasculare (fibroelastoza subendocardică, pericarditele constrictive, deformările endocardice, miocardopatiile cronice, malformațiile congenitale), neurologice (hipertensiunea intracraniană benignă, mielitele transverse, sindromul Guillain-Barré, parkinsonismul postencefalitic), miopatii cronice, sindromul hemolitic-uremic, pancreatite, diabet zaharat, glomerulonefrite progresive.

— **Diagnostic etiologic (în infecțiile virale):** se pune prin metode complexe (tabelul 17.IX. și tabelul 17.X.).

Criteriile clinice și epidemiologice pun diagnosticul etiologic prezumtiv și orientează direcția în care se vor face investigațiile de laborator și care trebuie comunicată medicului de laborator

Evidențierea virusurilor, dificilă și lentă, se poate face prin culturi (pe culturi tisulare sau ouă embrionate), inoculări la animale receptive, microscopie electronică, metode imunologice (imunofluorescență, imunodifuziune, contraimunelectroforeză etc.). Evidențierea virusurilor în țesuturi, sînge, L.C.R., urină, conferă o importantă certitudine (dar nu întotdeauna absolută) rolului etiologic al acestora. Evidențierea lor în nazo-oro-faringe și fecale constituie doar un element suplimentar de suspiciune etiologică care trebuie confirmat prin examene serologice. Trebuie să se țină seama și de existența relativ frecventă a infecțiilor inaparente virale, uneori cu persistență îndelungată în organism (herpesul simplex, hepatita tip B, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, enterovirusurile, adenovirusurile ș.a.), realizînd stări de purtător.

Testele serologice dau de obicei rezultate tardive, deoarece ele trebuie executate pe 2 probe de ser (de fază acută — recoltat cît mai aproape de începutul bolii — și de convalescență — recoltat după un interval de cel puțin 14—21 zile). Creșterea în dinamică de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor întărește suspiciunea etiologică, dar nu o confirmă decît dacă este considerată în asociere cu celelalte criterii amintite. Diagnosticul etiologic poate fi sprijinit — mai repede — și de examenul serologic doar al serului de fază acută, dacă se cercetează anticorpii fixatori de complement sau IgM specifice (testul de negativare a reacției cu 2-mercaptoetanol), anticorpi care — în general — apar și dispar precoce. Evidențierea anticorpilor în țesuturile sau lichidele din vecinătatea determinărilor infecțioase conferă de asemenea o certitudine mai mare examenului serologic. Trebuie să se țină seamă și de posibilitatea unor reacții serologice încrucișate, nespecifice, precum și de posibilitatea unor oscilații sau chiar a lipsei de răspuns în anticorpi.

Tabelul 17.IX.

Diagnosticul etiologic al infecţiilor virale umane

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidenţierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Infecţii respiratorii superioare	Adenovirusuri Coxsackie Echo Reovirusuri	secreţii nazofaringiene, materii fecale	CT, IF+ CT, IA+ CT+ CT+	FC, HI, N+ N,FC, HI+ N, FC, HI+ NI, N+		
	Rinovirusuri Paragripale Respirator sinciţial	secreţii nazofaringiene	CT+ CT+ CT+	— FC, HI+ N+		
	Epstein-Barr	leucocite	CT+	AH+++, IF, FC, ID, N+	C (sînge) +++	
Infecţii respiratorii inferioare	Gripale Paragripale Respirator sinciţial	secreţii nazofaringiene, spută, (plămîni, trahee, bronhii)	IO, CT++ CT+ CT+	HI, FC++ FC, HI, N+ N+	C(mucoasă nazală) ++	
	Adenovirusuri Echo Coxsackie Coronavirusuri	secreţii faringiene, spută, materii fecale (plămîn, trahee, bronhii)	CT+ CT+ CT,IA+ CT,M+	FC, HI+ N,FC,HI+ N,FC,HI+ N,FC+		
Pleurodinie	Coxsackie	materii fecale, lichid pleural, secreţii faringiene	CT,IA+	N, FC, HI+		

(1) *Produse patologice* (în paranteză sînt produsele obţinute prin biopsie sau la necropsie).
Recoltarea se face aseptic, cît mai aproape de începutul bolii, eventual repetat. Secreţiile nasoorofaringiene se recoltează cu un tampon de vată, sau prin spălătură cu mediul Hanks, sau cu bulion nutritiv uzual (mai bine cu adaos de gelatină 1% pentru stabilizarea virusurilor). Exsudatul ocular se recoltează cu tamponul. Din vezicule se recoltează lichid cu pipeta Pasteur (închisă la flacără la ambele capete, în suspiciunea de variolă) şi produs raclat de pe fundul veziculei, ambele puse pe mediile amintite. L.C.R., urina şi materiile fecale nu se recoltează pe medii lichide, ci se trimit ca atare. Tampoanele rectale se cufundă în mediile amintite în care (şi la urină) este bine să se adauge antibiotice (penicilină 500 U.I., streptomicină 500 µg şi nistatin 200 U.I., pentru fiecare ml). Biopsiile sau produsele de la necropsii vor fi de dimensiunile aproximative de 1,5 × 1,5 cm. Din celulele epiteliale raclate de pe fundul veziculelor se fac şi frotiuri pentru examene microscopice (coloraţie Giemsa, imunofluorescenţă).
Transportul la laborator se face pe cît posibil imediat.
Conservarea se aplică numai cînd transportul imediat nu este posibil. Ea se poate face pentru timp de 2—3 ore la +4°C, dar conservarea mai prelungită se face numai la —70°C, imediat după recoltare.
(2) *Metode:* CT: culturi tisulare sau de organe; IA = inoculări la animale; IO = inoculări pe ouă embrionate; M = microscopie electronică; IF = imunofluorescenţă; ID = imunodifuziune şi alte tehnici imunologice (contraimunoelectroforeză ş.a.).
(3) *Serologie:* FC = fixare de complement; HI = hemaglutinoinhibiţie; N = neutralizare; ID = imunodifuziune şi alte metode difuzimetrice (contraimunelectroforeză etc.); AH = anticorpi heterofili.
(4) *Histologie, citologie:* H = examene histologice; C = examene citologice.
(5) *Teste biologice:* IDR = intradermoreacţie.
+++: utilizare curentă; ++: utilizare rară; +: utilizare de excepţie.

(continuare) *Tabelul 17.IX.*

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Infecții cardiace (miocardite, pericardite etc.)	Coxsackie Echo	materii fecale, lichid pericardic, sînge (miocard)	CT,IA,IF+ CT,IF+	N,FC,HI+ N,FC,HI+		
Gastroenterite	Orbivirusuri Enterovirusuri Reovirusuri Calicivirusuri Coronavirusuri Adenovirusuri	materii fecale, lichid duodenal	M+ CT,IA+ CT+ M+ CT,M+ CT,IF+	FC+ N,FC,HI+ HI,N+ — N,FC+ FC,HI,N+		
Parotidite	Oreion	secreții faringiene, salivă, sînge	CT+	FC,HI +		IDR+
Hepatite	Hepatită A	materii fecale	M,IA+	imunoaderență, FC+		
	Hepatită B	sînge (ficat)	ID+++, FC,HI,M+	ID+++, FC,HI+		
	Epstein-Barr	sînge (ficat)	CT+	AH+++, IF,FC,ID, N+	C(sînge) +++	
	Citomegalic	sînge (ficat)	CT+	FC+	H+	
	Herpes simplex	sînge (ficat)	CT,IA,IO, M+	FC,N+		
	Coxsackie	materii fecale (ficat)	CT,IA+	N,FC,HI+		
Nefrite cronice	Hepatită B	sînge (rinichi)	ID+++, M+	ID+++, FC,HI+		
	Coxsackie Echo	materii fecale	IA, CT+ CT+ N+	N,FC,HI+ N+		

(continuare) *Tabelul 17.IX.*

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidenţierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Neuroinfecţii (encefalite, meningite)	Enterovirusuri: Polio Coxsackie Echo	materii fecale, secreţii faringiene (ţesut nervos)	CT+++ CT,IA++ CT+	N,FC,HI+ N,FC,HI+ N,FC,HI+	H+	
	Herpes simplex Oreion	secreţii faringiene, L.C.R.	CT,IF,IO, IA,M+ IA,CT+	FC,HI,N+ FC,HI+	H+ (+++)	
	Rabie	salivă, amprentă corneană	IA,IF+	N+	H+++	
	Coriomeningită limfocitară	sînge, L.C.R. (creier)	IA+	FC+	C(L.C.R). +++	
	Arbovirusuri: Togavirusuri Bunyavirusuri Orbivirusuri	sînge, L.C.R. (creier)	IA+ IA+ M+	FC,HI, N+(++) FC,HI, N+(++) FC+		
	Encefalomiocardită	sînge, L.C.R., materii fecale	IA,IO,CT+	N+		
	Virusuri lente	creier	IA+	—	H+++	
Boli eruptive veziculare	Variolă Vaccină Varicelă-zoster Herpes simplex Febră aftoasă	lichid vezicular, produs de grataj de pe fundul vezicular (organe)	ID,IO,CT, M+++ ID,IO, M+(+++) ID,CT,IO+ CT,IF,IA, IO,M+ IA,IO,CT+	FC,HI+ FC,HI+ FC+ FC,HI,N+ FC+	H+ C(vezicule)+++ C(vezicule)+++ H+	
	Coxsackie Echo	materii fecale, secreţii faringiene, lichid vezicular	CT,IA+ CT+	N,FC,HI+ N,FC,HI+		
Boli eruptive maculopapuloase	Rubeolă Rujeolă	secreţii faringiene, sînge (organe)	CT+ CT+	HI,FC+ (+++) FC,N,HI+	 C(mucoase), H+	
	Coxsackie Echo	materii fecale, secreţii faringiene	CT,IA+ CT+	N,FC,HI+ N,FC,HI+		
	Hepatită B	sînge	ID+++, FC,HI+	ID+++, FC,HI+	H+	

(continuare) *Tabelul 17.IX.*

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Boli febrile severe nediferențiate, febre hemoragice	Arbovirusuri: Togavirusuri	sînge, L.C.R. (organe)	IA+	FC,IF,N, HI+		
	Bunyavirusuri		IA+	FC,IF,N, HI+		
	Orbivirusuri		M+	FC+		
	Arenavirusuri (Lassa ș.a.)	secreții faringiene, urină, materii fecale, sînge	CT,IA+	FC,N+		
	Marburg	sînge, urină, secreții faringiene (organe)	CT,IA+	IF+	H+	
Malformații congenitale	Citomegalic	secreții faringiene, urină, L.C.R. (organe)	CT+	FC+	H,C (urină) ++	
	Rubeolă		CT+	HI,FC+		
Tumori maligne	Adenovirusuri Oncornavirusuri Epstein-Barr	țesuturi tumorale	CT+ M,CT+ M,CT+	FC,HI,N+ — IF,FC,ID, N+		
Veruci	Papiloma	veruci	M+	—	H+	
Leucemii	Oncornavirusuri	sînge	M,CT+	—	C(sînge) +++	
Boli de țesut conjunctiv	Hepatită B	țesuturi vasculare	ID+++, FC,HI,IF, M+	ID+++, FC,HI,IF+	H+	

Examenele histologice, citologice, hematologice contribuie hotărîtor la diagnosticul etiologic în unele infecții virale în care există modificări patognomonice, sau măcar caracteristice (celule gigante, incluziuni, celule anormale, leziuni cu topografie anumită etc.). Așa este cazul rabiei, mononucleozei infecțioase, rujeolei, infecțiilor citomegalice, poliomielitei, limfomului Burkitt ș.a.

Testele biologice in vivo (intradermoreacții de sensibilizare) sau *in vitro* (teste de imunitate mediată celular: transformarea blastică a limfocitelor, testarea factorului de inhibiție a mi-

grării macrofagelor ş.a.). Ca exemple se pot cita oreionul, hepatita tip B ş.a. Aceste teste au o valoare în diagnostic asemănătoare cu aceea a testelor serologice.

Diagnosticul final constă în corelarea manifestărilor clinice cu o anumită etiologie demonstrată prin metodele amintite. Gradul său de dificultate este variabil cu boala. El este uşor — în general — şi posibil prin metode simple (deseori este suficient criteriul clinic şi epidemiologic) în infecţiile virale specifice monoetiologice prezentate sub forma lor caracteristică: rujeolă, varicelă, variolă, oreion, mononucleoză infecţioasă, gripă ş.a. Diagnosticul este mult mai dificil în formele atipice sau fruste ale infecţiilor specifice. Gradul cel mai mare de dificultate îl are diagnosticul infecţiilor nespecifice polietiologice: infecţii respiratorii şi digestive, neuroinfecţii, febre hemoragice, boli febrile acute nediferenţiate, boli eruptive minore ş.a., precum şi diagnosticul retrospectiv al unei infecţii virale recent vindecate (de exemplu rubeola). În aceste cazuri evidenţierea virusurilor poate avea semnificaţia unei simple infecţii inaparente sau stări de purtător coincidente întîmplător cu boala actuală. Doar considerarea critică în ansamblu a tuturor metodelor enunţate poate stabili aici etiologia.

— **Diplornavirusuri:** denumire recentă pentru o grupă de virusuri cu ARN dublu spiralat şi simetrie icosaedrală, din care fac parte două subgrupe: reovirusurile şi unele virusuri asemănătoare transmise în mare parte prin artropode.

— **Duovirusuri** (virusuri izolate din duoden): altă denumire a orbivirusurilor.

— **Echo, virusuri:** grupă de enterovirusuri — cu 34 serotipuri — care pot produce infecţii inaparente, boli febrile nediferenţiate, infecţii respiratorii (rinite, faringite, conjunctivite, faringotraheite, pleurodinie, pleurezii cu lichid clar, pneumonii interstiţiale), infecţii digestive (gastroenterite, hepatite), infecţii cardiace (miocardite, pericardite), boli eruptive minore, neuroinfecţii (meningite seroase, encefalite, poliomielite cu paralizii tranzitorii), adenopatii cu sau fără splenomegalie, orhite. Ele mai sînt implicate prezumtiv în sindromul hemolitic-uremic, sindromul Guillain-Barré, mielitele transverse, hipertensiunea intracraniană benignă, parkinsonismul postencefalitic, miopatiile cronice.

— **Encefalomiocardită, virusuri:** grupă de virusuri ARN, mici, zoonotice, care — se pare — pot fi clasificate ca picornavirusuri. Ele cuprind mai multe virusuri identice serologic: EMC (virusul encefalomiocarditei), Mengo, Columbia SK, MM. Pot produce infecţii umane de gravitate variată: infecţii subclinice, boli febrile uşoare nediferenţiate, neuroinfecţii (meningite seroase, meningoencefalomielite, paralizii de tip poliomielitic, sindrom Guillain-Barré). La om infecţia nu produce determinări miocardice.

— **Enterovirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor care include virusurile polio, Coxsackie A, Coxsackie B şi Echo. Recent au fost introduse în acest grup şi virusul conjunctivitei hemoragice acute şi virusul Toluca-1. Enterovirusurile se găsesc tranzitoriu în tubul digestiv al omului, producînd de obicei infecţii inaparente şi uneori o gamă largă de îmbolnăviri de gravitate foarte variată: în special neuroinfecţii, dar şi infecţii digestive, respiratorii, cardiace, renale, eruptive.

— **Epstein-Barr, virus (EB):** herpesvirus uman foarte larg răspîndit care produce de obicei infecţii inaparente

și uneori mononucleoză infecțioasă, limfom Burkitt și — probabil — carcinomul postnazal (nazofaringian) din Asia de sud-est.

— **Flavivirusuri:** subgrupă a togavirusurilor. Unele dintre ele pot produce îmbolnăviri umane variate: neuroinfecții, boli febrile cu cefalee, mialgii, artralgii, erupții, adenopatii, hemoragii, insuficiență renală și/sau hepatică etc. Din această grupă fac parte următoarele virusuri: denga, rusesc de primăvară-vară, West-Nile, febra galbenă, pădurea Kyasanur, japonez (B), *louping ill*, hemoragic de Omsk ș.a.

— **Herpesvirusuri:** grupă de virusuri cu ADN dublu spiralat. Ea cuprinde cel puțin 20 membri, dintre care o parte pot produce îmbolnăviri umane: *Herpes virus hominis (herpes simplex)* serotipurile 1 și 2, virusul varicela-zoster, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr. Alte herpesvirusuri produc îmbolnăviri doar ale animalelor, dintre care unele pot fi transmise omului, cum este infecția foarte gravă produsă de virusul herpetic B al maimuțelor. Herpesvirusurile pot persista timp de ani în țesuturi, în prezența unor titruri mari de anticorpi.

— **Metamixovirusuri:** subgrupă de virusuri cu ARN unispiralat din care face parte virusul respirator sincițial.

— **Mixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat. Ea cuprinde subgrupele: ortomixovirusuri, metamixovirusuri, paramixovirusuri. Infecțiile umane produse sînt aproape exclusiv respiratorii.

— **Oncornavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care produc tumori și leucemii animalelor și care au fost evidențiate recent și la om în unele leucemii, limfoame și sarcoame, fără ca rolul lor patogenic să fie clar încă.

— **Orbivirusuri:** subgrupă (gen) de virusuri cu ARN dublu spiralat și capsomere mari care formează un inel periferic (latină, *orbis* = inel). Ele fac parte din grupa reovirusurilor. Principalul membru al grupei este virusul gastroenteritei infantile nebacteriene (cea mai frecventă diaree infecțioasă a copiilor). O parte din orbivirusuri sînt arbovirusuri zoonotice (transmise și multiplicate în țesuturile artropodelor hematofage), dintre care unele pot produce infecții umane caracterizate prin febră, cefalee, mialgii, artralgii, erupții (virusul Changuinola și cel al febrei de căpușe de Colorado), iar altele determină doar infecții ale animalelor.

— **Ortomixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde virusurile gripale cu tipurile A, B, C.

— **Papovavirusuri:** grupă de virusuri cu ADN dublu spiralat care cuprinde următorii reprezentanți: virusul papilomei (agentul patogen al verucilor), virusul leucoencefalopatiei multifocale progresive, virusul simian 40 (SV 40) — care se pare că poate produce și el aceeași encefalită — și alte virusuri care produc doar îmbolnăviri ale animalelor.

— **Paragripale, virusuri:** subgrupă a paramixovirusurilor, cu serotipurile 1, 2, 3, 4. Ele constituie una dintre principalele etiologii ale infecțiilor respiratorii ale sugarilor și copiilor: coriză, faringită, laringotraheobronșită obstruantă (principala etiologie), bronșită, bronșiolită, pneumonie, otită medie și uneori neuroinfecții, parotidite, hepatite.

— **Paramixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde virusurile paragripale (tipurile 1, 2, 3, 4), virusul oreionului, virusul

rujeolei şi virusul Newcastle (agentul unei conjunctivite umane transmise de la păsări).

— **Parvovirusuri:** grupă de virusuri cu ADN unispiralat care cuprinde virusurile adenosatelite ale omului („ajutătoare“ ale adenovirusurilor, dar nepatogene) şi unele virusuri ale rozătoarelor şi porcului.

— **Picodnavirusuri:** parvovirusuri.

— **Picornavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde subgrupele: enterovirusuri, rinovirusuri, calicivirusuri şi — se pare — şi virusul encefalomiocarditei.

— **Polio, virusuri:** grup de enterovirusuri care cuprinde 3 serotipuri: tipul 1 (Brunhilde), tipul 2 (Lansing), tipul 3 (Leon). Ele produc de obicei *infecţii inaparente* şi uneori „boli minore“: catar respirator superior (febră variabilă, faringită cu sau fără participarea ţesuturilor limfatice faringiene, rinită), tulburări gastrointestinale uşoare (febră moderată, inapetenţă, greţuri, vărsături, dureri vagi abdominale, diaree sau constipaţie), boli febrile nediferenţiate de tip gripal (cefalee, mialgii, curbatură). Mai rar virusurile polio produc *poliomielite neparalitice* caracterizate prin manifestări nespecifice: meningită seroasă febrilă, hiperestezie cutanată, parestezii, slăbiciune musculară fără paralizii (inerţia cefei), iritabilitate. Mult mai rar aceste virusuri produc *poliomielite paralitice*, precedate uneori de manifestările bolii minore, însoţite întotdeauna de meningită seroasă şi caracterizate de paralizii variate de tip neuron motor periferic, spinale sau/şi bulbare. Uneori există şi encefalită, determinări ale sistemului nervos vegetativ sau ale altor formaţiuni nervoase.

— **Poxvirusuri:** grupă de virusuri ADN dublu spiralat din care fac parte virusurile care produc variola *major*, variola *minor* (alastrim), variola intermediară, vaccina, vaccina vacilor, *monkey-pox*, paravaccina, *molluscum contagiosum*, ectima infecţioasă *(orf)*, precum şi unele boli numai ale animalelor.

— **Rabdovirusuri:** grupă de virusuri zoonotice cu formă de glonte şi ARN unispiralat. Unele din ele sînt arbovirusuri (transmise de artropode hematofage), cum este virusul stomatitei veziculare. O parte din ele pot produce îmbolnăviri umane; virusul rabic, virusul Marburg (produce o febră hemoragică foarte gravă), virusul Mokola (produce encefalită), stomatita veziculară. Altele produc îmbolnăviri numai ale animalelor.

— **Reovirusuri:** grupă de virusuri respiratorii şi enterale cu ARN dublu spiralat. Ea cuprinde 2 subgrupe.

Reovirusurile (propriu-zise), cu serotipurile 1, 2, 3, sînt izolate de la om şi animale. Unele produc infecţii umane inaparente sau boli uşoare: infecţii respiratorii superioare şi inferioare, boli gastrointestinale (steatoree ş.a.), boli febrile nediferenţiate, erupţii, hepatite, neuroinfecţii. Altele produc infecţii ale multor mamifere sau păsări, unele probabil transmisibile şi omului. Unele reovirusuri au fost izolate din limfomul Burkitt (rolul oncogen uman este incert). Alte virusuri asemănătoare, dar cu unele deosebiri, multe din ele transmise prin artropode, formează împreună cu reovirusurile grupul diplornavirusurilor.

Orbivirusurile

— **Respirator sinciţial, virus:** metamixovirus (după unii paramixovirus) care constituie una dintre principalele etiologii ale infecţiilor respiratorii ale sugarilor şi copiilor: coriză, faringită, laringotraheobronşite

obstruante, bronşită, bronşiolită (principala etiologie), pneumonie şi uneori erupţii.

— **RI (virusurile bolilor respiratorii):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Rinovirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor care cuprinde 89 serotipuri, un singur subtip şi alte virusuri candidate care sînt încă în curs de studiere şi care vor creşte numărul total al membrilor subgrupei la peste 100. Ele produc de obicei guturai şi rareori infecţii inaparente. Cu o incidenţă variabilă, cu precădere la copii, ele pot produce şi faringite, laringotraheobronşite (uneori obstruante), bronşite, bronşiolite, pneumonii.

— **Rotavirusuri:** altă denumire a orbivirusurilor.

— **Tacaribe — LCM (coriomeningita limfocitară), virusuri:** veche denumire a arenavirusurilor.

— **Togavirusuri:** familie de virusuri zoonotice, cu ARN unispiralat, cu nucleocapsidă sferică cu simetrie icosaedrică.

O parte din ele formează marea majoritate a arbovirusurilor (produc animalelor-rezervor infecţii inaparente, sînt transmise de artropode hematofage în ale căror ţesuturi se înmulţesc) şi produc omului infecţii variate. Ele sînt împărţite în grupul A (alfavirusuri) şi grupul B (flavovirusuri). Alte togavirusuri nu sînt transmise de artropode: virusul rubeolei şi virusurile care produc unele boli numai ale animalelor (arterita ecvină, febra europeană a porcilor, holera porcilor, boala virală a bovinelor).

— **Virion:** particulă virală completă, infectantă şi antigenică. *Miezul* virionului este format dintr-un acid nucleic (ADN sau ARN) care conţine informaţia genetică necesară replicării virale. În jurul nucleului se află *capsida* formată din mai multe subunităţi structurale proteinice dispuse simetric, *capsomerele*, care au proprietăţi antigenice. Miezul împreună cu capsida formează *nucleocapsida*. Unele virusuri (virusurile învelite) au în jurul nucleocapsidei un *înveliş* lipidoproteinic care are cîteodată anumite *proecţiuni* (prelungiri) cu proprietăţi antigenice şi uneori şi enzimatice.

— **Viroizi:** unele virusuri ale vegetalelor (cele mai mici virusuri cunoscute) cu care au fost comparate virusurile lente.

— **Virusuri ale glandelor salivare (SGV):** veche denumire a virusurilor citomegalice.

— **Virusuri bazofile:** veche denumire a chlamidiilor.

— **Virusuri, clasificare:** se face pe *grupe* în funcţie de tipul acidului nucleic, simetria capsidei, existenţa unui înveliş, nivelul celular al asamblării capsidei, nivelul celular al învelirii nucleocapsidei, rezistenţa la eter, numărul capsomerelor, diametrul virionului, greutatea moleculară a acidului nucleic (tabelele 17.X., 17.XI.). Clasificarea în *subgrupe* se face de obicei pe criterii de antigenicitate. Alte clasificări se fac pe criterii ecologice (de exemplu grupul arbovirusurilor), pe criteriul căii principale de infecţie şi a tipului de boală produs (virusuri respiratorii, enterale etc.), pe prezenţa efectului citopatogen, a sensibilităţii la medicamente antivirale etc.

— **Virusuri incomplete:** virusuri care conţin doar miezul de acid nucleic, fiind ca atare infecţioase. Lipsa capsidei face ca virusurile acestea să nu fie antigenice, imunogene. În sens mai larg, pot fi considerate ca virusuri incomplete şi particulele virale care conţin numai învelişul viral — şi sînt ca atare antigenice — dar sînt lip-

Tabelul 17.X.

Clasificarea virusurilor cu miez de ARN care produc îmbolnăviri umane

Grupul, subgrupul	Simetria capsidei	Înveliș lipidic	Nivelul asamblării: capsidă	Nivelul asamblării: înveliș	Numărul capsomerelor	Diametrul virionului (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri antivirale utilizate
Picornavirusuri	cubică	—	citoplasmă	—	32	20—30	enterovirusuri (polio, Coxsackie A, Coxsackie B, Echo) rinovirusuri calicivirusuri encefalomiocardită (EMC, Columbia SK, Mengo, MM)?	—
Reovirusuri:								—
Orbivirusuri	cubică	—	citoplasmă	—	32	60—80	orbi (rota, duo)-virusuri	
Reovirusuri	cubică	—	citoplasmă	—	92	75—80	reovirusuri	
Togavirusuri:								
Alfavirusuri	cubică	+	citoplasmă	membrană superficială	32	40—70	arbovirusuri A: Chikungunya, ecvin de est, ecvin de vest, O'nyong-nyong, Sindbis ș.a.	—
Flavivirusuri	cubică	+	citoplasmă	membrane intracitoplasmice	?	40—50	arbovirusuri B: denga, japonez B, rusesc de primăvară-vară, febră galbenă ș.a.	
Virusul rubeolic		+	citoplasmă	membrană superficială		cca.60	rubeolic	—
Mixovirusuri:								
Ortomixovirusuri	helicoidală	+	citoplasmă	membrană superficială		90—120	gripale tipurile A, B, C	*Inhibante ale penetrației în celulă:* adamantanamina (gripa A)
Metamixovirusuri	helicoidală	+	citoplasmă	membrană superficială		90—130	respirator sincițial	—

(continuare) *Tabelul 17.X.*

Grupul, subgrupul	Simetria capsidei	Înveliș lipidic	Nivelul asamblării		Numărul capsomerelor	Diametrul virionului (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri antivirale utilizate
			capsidă	înveliș				
Mixovirusuri: Paramixovirusuri	helicoidală	+	citoplasmă	membrană superficială		150—300	paragripale tipurile 1, 2, 3, 4 oreion rujeolă Newcastle	—
Rabdovirusuri	helicoidală	+	citoplasmă	membrană superficială		70 × 175	rabia Marburg Mokola stomatita veziculară	—
Oncornavirusuri	?	+	citoplasmă	membrană superficială		cca. 100	leucemii (?), sarcoame (?)	—
Arenavirusuri	?	+	citoplasmă	membrane intracitoplasmice		50—150	choriomeningita umană Junin Machupo Lassa febra hemoragică extrem-orientală	—
Coronavirusuri	?	+	citoplasmă	membrane intracitoplasmice		70—120	infecții respiratorii gastroenterite	—
Virusul hepatitei A (?) (enterovirus?)	cubică	?	?	?	?	22—41	hepatita tip A	—
Virusuri lente	virusuri incomplete?					?	neuropatii cronice „degenerative"	—

Tabelul 17.XI.

Clasificarea virusurilor cu miez de ADN care produc îmbolnăviri umane

Grupul	Simetria capsidei	Înveliş lipidic	Nivelul asamblării: capsidă	Nivelul asamblării: înveliş	Numărul capsomerelor	Diametrul virionului (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri antivirale utilizate
Parvo (Picodna) virusuri	cubică	—	nucleu	—	32	18—22	adenosatelite („ajutătoare")	—
Papovavirusuri	cubică	—	nucleu	—	72	45—53	papiloma (veruci) leucoencefalopatia multifocală progresivă	—
Adenovirusuri	cubică	—	nucleu	—	252	70—90	adenovirusuri	—
Herpesvirusuri	cubică	+	nucleu	membrană nucleară	162	gol: 100 învelit: pînă la 150	*Herpes simplex* *Varicella-zoster* citomegalic Epstein-Barr *Herpes B* al maimuţelor	*Antimetaboliţi:* IDU (iododesoxiuridină) citozinarabinozid adeninarabinozid
Poxvirusuri	complexă	+ (complex)	citoplasmă			230 × 300	variola *major* variola *minor* (alastrim) variola intermediară vaccina vaccina vacilor vaccina maimuţelor, paravaccina *molluscum contagiosum* ectima infecţioasă (orf)	*Inhibante ale asamblării capsidei:* metisazon
Virusul hepatitei B	cubică	+	nucleu	citoplasmă	?	gol (componenta internă): 28 AgHBs (componenta externă): 20; 20 × 200 virion complet (particula Dane): 42	hepatita tip B	—
Virusuri lente	Virusuri incomplete?					?	neuropatii cronice „degenerative"	—

site de miezul de acid nucleic, fiind deci neinfecţioase (de exemplu $AgHB_s$).

— **Virusuri lente:** agenţi infecţioşi variaţi foarte mici, cu conţinut de ARN sau ADN, lipsiţi de proteine, foarte rezistenţi la căldură, care se transmit în condiţii speciale şi determină îmbolnăviri ale sistemului nervos la animale şi/sau om. Ele ar putea fi virusuri incomplete provenite prin transformarea unor virusuri cunoscute (contact anterior prelungit cu o gazdă imunizată) şi transmise ulterior sub această formă unor persoane cu anumite particularităţi genetice ale răspunsului imunologic.

Bolile produse se caracterizează printr-o incubaţie foarte prelungită (luni şi ani), evoluţie lentă spre moarte, leziuni nervoase de tip degenerativ (uneori şi de tip inflamator) şi lipsa reacţiei imunologice (ea poate exista uneori, dar este ineficientă). Bolile umane produse de ele sînt: boala Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia subacută virală spongiformă), Kuru (encefalită a canibalilor din Noua Guinee, dispărută actualmente), *visna* (encefalopatie a oilor transmisibilă şi omului). Se includ uneori, pentru unele caractere comune, în cadrul infecţiilor cu virusuri lente şi panencefalita sclerozantă subacută (encefalita cu incluzii) produsă de virusul rujeolic, leucoencefalopatia multifocală progresivă produsă de papovavirusul JC şi encefalita rubeolică progresivă care poate apărea tardiv la unii bolnavi cu rubeolă congenitală. Există unele argumente în favoarea etiologiei virale lente şi a altor neuropatii cronice: scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică, encefalomielita Vilynisk, epilepsia parţială continuă.

— **Virusuri „mari“:** veche denumire a chlamidiilor.

18

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

TRATATE, MONOGRAFII, MANUALE

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BAER J. G. şi colab. (sub redacţia, K., Diem, C. Lentner) — Infektionskrankheiten und ihre Erreger, Ciba — Geigy A. G., Basel, 1972.

BALŞ M. — Terapia infecţiei, ed a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

BALŞ M. G., CĂRUNTU Fl. — Particularităţile infecţiilor în chirurgie, în: Patologie chirurgicală (sub red. Th. Burghele), Ed. medicală, Bucureşti, 1975, p. 69—148.

BOCKUS H. L. (edited) — Gastroenterology, ed. a III-a, vol. 3, W. B. Saunders Company, Philadelphia — Londra — Toronto, 1976.

CĂRUNTU Fl., JIPA G. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

CECIL-LOEB — Textbook of medicine (sub red. P. B. Beeson, W. McDermott), ed. a III-a, vol. I, II, W. B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1971.

CHRISTIE A. B. — Infectious diseases; epidemiology and clinical practice, ed. a II-a, Churchill-Livingstone, Edinburg-Londra-New York, 1974.

COLE R. B. — Essentials of respiratory disease. Second edition, Pitman medical, 1975.

DUCA E. — Microbiologie medicală, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974.

DUMINICĂ A., TOMA E. — Terapia medicamentoasă a infecţiilor, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.

FODOR O. — Tratat elementar de medicină internă, vol. I, II, Ed. „Dacia", Cluj, 1972 şi 1974.

GARROD L. P., O'GRADY F. — Antibiotic and chemotherapy, ed. a IV-a, Churchill Livingstone, Edinburg-Londra, 1973.

GEORMĂNEANU M., ROŞIANU S. — Patologia sugarului şi copilului mic, Ed. medicală, Bucureşti, 1975.

GROBER J., HORN H., OBERDOESTER F. — Gesundheitstaschenbuch für die warmen Länder, ed. a III-a, VEB

Verlag „Volk und Gesundheit", Berlin, 1973.

GRABER C. D. (edited by). Rapid diagnostic methods in medical microbiology, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1970.

HEILMAN S. şi colab. — Seucherschutz. Ein Taschenbuch über die Verhütung und Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten, ed. a III-a, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1974.

JAWETZ E., MELNICK J. L., ADELBERG E. A. — Review of medical microbiology, ed. a IX-a, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburg; Lange medical publications, Los Altos-California, 1970.

KAGAN B. M. — Antimicrobial therapy, ed. a V-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1974.

LANG E. — Antibiothérapie. Un guide pratique, Sandoz, 1973.

MAEGRAITH B. G. — Adams & Maigraith: Clinical tropical diseases, ed. a V-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Edinburgh, 1971.

MIMS C. A. — The pathogenesis of infectious disease, Academic Press, Londra; Grune & Stratton, New York, 1976.

* * * — Metode de laborator de uz curent. Vol. I, II, Ministerul sănătăţii. Academia de ştiinţe medicale. Colectiv de redactare, Editura medicală, Bucureşti, 1975, 1977.

NEUMAN M. — Vade-mecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques antiinfectieux, ed. a II-a, Maloine & Doin-Deren, Paris, 1971.

OTTEN H., PLEMPEL M., SIEGENTHALER W. — Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika Therapie mikrobieller Infektionen, ed. a IV-a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.

ROBERTS K. D., EDWARD S. J. M. — Paediatric intensive care, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburgh, 1971.

SHERLOCK, SHEILA — Diseases of the liver and biliary system, ed. a IV-a, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburgh, 1971.

THORN G. W., ADAMS R. D., BRAUNWALD E., ISSELBACHER K. J., PETERSDORF R. G. — Harrison's principles of internal medicine, ed. a VIII-a, McGraw-Hill Book Company, New York-St. Louis-San Francisco, 1977.

VAAUGHAN V. C., McKAY R. J., NELSON E. W. (sub redacţia) — Nelson Texbook of Paediatrics, W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra-Toronto, 1975.

VÂŢĂ A., BRAUNER E. — Actualităţi în patologia infecţioasă. Ed. „Junimea", Iaşi, 1975.

VOICULESCU M. — Boli infecţioase. Clinică şi epidemiologie, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

VOICULESCU M. (sub red.) — Boli infecţioase, Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1976.

WASSERMAN E., SLOBODY L. B. — Survey of clinical pediatrics, ed. a VI-a, McGraw-Hill Book Company, New York, 1974.

WATT P. J. (sub redacţia) — The control of chemotherapy, E & S Livingstone, Londra, 1970.

WILCOCKS C., MANSON-BAHR P. E. C. — Manson's tropical diseases, ed. a XVII-a, Baillière-Tindall, Londra, 1972.

INDEX ALFABETIC

Referinţele mai detaliate sînt indicate *cursiv*. Tabelele sînt indicate prin *t*. Figurile sînt indicate prin *f*.

N

O

Q

R

T

U